



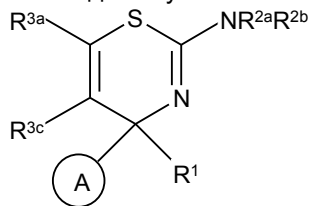
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **104725** (13) **C2**
(51) МПК (2014.01)**C07D 417/12** (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/541 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 43/00
C07D 417/10 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2011 00347	(72) Винахідник(и): Хорі Акіхіро (JP), Йонедзава Сюдзі (JP), Фудзікосі Тіакі (JP), Мацумото Сае (JP), Кооріяма Юудзі (JP), Уено Тацухіко (JP), Като Терукадзу (JP)
(22) Дата подання заявки: 11.06.2009	(73) Власник(и): ШИОНОГІ ЕНД КО., ЛТД., 1-8, Doshomachi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan (JP)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 11.03.2014	(74) Представник: Михайлюк Валентин Іванович, реєстр. №1
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 2008-154990, 2008-271689, 2009-103616	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: EP 1 942 105 A1; 09.07.2008 WO 2007/049532 A1; 03.05.2007 WO 2008/133273 A1; 06.11.2008 WO 2008/133274 A1; 06.11.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 13.06.2008, 22.10.2008, 22.04.2009	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: JP, JP, JP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.02.2011, Бюл.№ 4	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 11.03.2014, Бюл.№ 5	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/JP2009/060696, 11.06.2009	

(54) СІРКОВМІСНА ГЕТЕРОЦИКЛІЧНА ПОХІДНА, ЩО МАЄ ІНГІБУЮЧУ АКТИВНІСТЬ БЕТА-СЕКРЕТАЗИ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполуки, представленої формулою (I):



, (I)

де кільце А являє собою необов'язково заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу,

R¹ являє собою необов'язково заміщений нижчий алкіл або подібне,

UA 104725 C2

R^{2a} та R^{2b} , кожний незалежно, являють собою водень, необов'язково заміщений нижчий алкіл або подібне,
 R^{3a} та R^{3c} , кожний незалежно, являють собою водень, галоген, гідрокси, необов'язково заміщений нижчий алкіл або подібне,
 або її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату,
 як засобу для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією та/або відкладанням β -амілоїдного білка.

Галузь винаходу

Даний винахід належить до сполуки, що має інгібуючу активність утворення β -амілоїду, та придатна в якості засобу для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією та/або відкладанням β -амілоїдного білка.

5 Передумови винаходу

У мозку пацієнта, хворого на хворобу Альцгеймера, широко розповсюджений пептид, що складається з приблизно 40 амінокислотних залишків, що називають β -амілоїдний білок, який накопичується для формування нерозчинних бляшок (сенільних бляшок) зовні нервових клітин. Вважається, що ці синильні бляшки вбивають нервові клітини, що викликає хворобу

10 Альцгеймера, тому досліджують терапевтичні засоби для хвороби Альцгеймера, такі як засоби розкладу β -амілоїдного білка та амілоїдної вакцини.

Секретаза є ферментом, що розщеплює білок, що називають білок-попередник β -амілоїду (APP) в клітині та утворює β -амілоїдний білок. Фермент, що контролює утворення N кінця β -амілоїдного білка зветься β -секретазою (бета-сайт APP-розщеплювального ферменту 1, BACE-1). Вважають, що інгібування цього ферменту приводить до зниження утворення β -амілоїдного білка, та що терапевтичний засіб для хвороби Альцгеймера буде створений завдяки такому інгібуванню.

Патентна література: 1 описує сполуки, подібні до сполук даного винаходу, та сполуки, що мають інгібуючу активність ферменту NO-синтаза та придатні для деменції.

20 Патентна література 2-5 та непатентна література 1 та 2 описують сполуки, подібні до сполук даного винаходу, та придатні в якості гіпертензивного засобу, морфій-подібного знеболюючого засобу, транквілізаторів, проміжної сполуки лікарського препарату, NPY₅ антагоніста, знеболюючого засобу або подібне, відповідно.

Патентна література 6-24 описує інгібітор β -секретази, проте, всі сполуки в цій літературі

25 мають відмінні від даного винаходу структури.

Література відомого рівня техніки

Патентна література

[Патентна література 1] Публікація міжнародної патентної заявки WO 96/014842

[Патентна література 2] Патент США № 3235551

30 [Патентна література 3] Патент США № 3227713

[Патентна література 4] Публікація заявки на патент Японії JP09-067355

[Патентна література 5] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/111031

[Патентна література 6] Публікація міжнародної патентної заявки WO 02/96897

[Патентна література 7] Публікація міжнародної патентної заявки WO 04/043916

35 [Патентна література 8] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/058311

[Патентна література 9] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/097767

[Патентна література 10] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2006/041404

[Патентна література 11] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2006/041405

[Патентна література 12] Публікація патенту США № 2007/0004786

40 [Патентна література 13] Публікація патенту США № 2007/0004730

[Патентна література 14] Публікація патенту США № 2007/27199

[Патентна література 15] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/049532

[Патентна література 16] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/146225

[Патентна література 17] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/114771

45 [Патентна література 18] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/073284

[Патентна література 19] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/058583

[Патентна література 20] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2007/058580

[Патентна література 21] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2006/138217

[Патентна література 22] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2006/138192

50 [Патентна література 23] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2006/065277

[Патентна література 24] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2005/058311

[Патентна література 25] Публікація міжнародної патентної заявки WO 2008/103351

[Непатентна література]

[Непатентна література 1] Journal of Heterocyclic Chemistry, 14, 717-723 (1977)

55 [Непатентна література 2] Journal of Organic Chemistry, 33, 8, 3126-3132 (1968)

[Непатентна література 3] Journal of Medicinal Chemistry, 50, 24, 5912-5925 (2007)

Розкриття даного винаходу

Проблеми, що вирішуються за допомогою даного винаходу

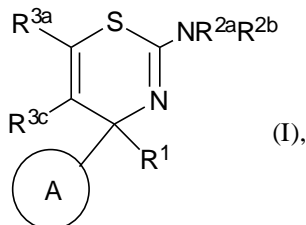
60 Даний винахід забезпечує сполуки, що мають знижувальні ефекти на утворення β -амілоїдного білка, особливо інгібуючу активність β -секретази, та придатні в якості засобу для

лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією та/або відкладанням β -амілоїдного білка.

Засоби для вирішення проблем

Даний винахід забезпечує:

- 5 1) сполуку, представлену наступною формулою (I):
[Хімічна формула 1]



- 10 де кільце A являє собою факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

R^1 являє собою факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений нижчий алкініл, ціано, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

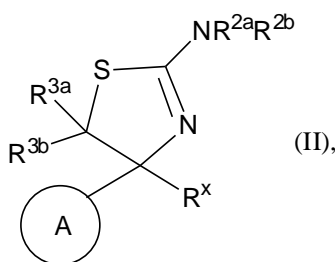
- 15 R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, факультативно заміщений нижчий алкіл або факультативно заміщений ацил;

R^{3a} та R^{3c} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений нижчий алкініл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений арил нижчий алкіл, факультативно заміщений гетероарил нижчий алкіл, факультативно заміщений арил нижчий алкокси, факультативно заміщений гетероарил нижчий алкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтіо, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл, що факультативно має ціано замісник, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоїл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу, або R^{3a} та R^{3c} можуть бути взяті разом для формування кільця;

або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

2) сполуку, представлену наступною формулою (II):

[Хімічна формула 2]



- 30 де R^x являє собою факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

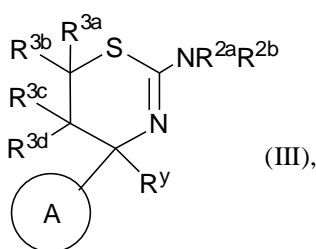
- 35 R^{3a} та R^{3b} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений нижчий алкініл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений арил нижчий алкіл, факультативно заміщений гетероарил нижчий алкіл, факультативно заміщений арил нижчий алкокси, факультативно заміщений гетероарил нижчий алкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтіо, карбокси, ціано, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоїл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

кільце A, R^{2a} та R^{2b} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 1);

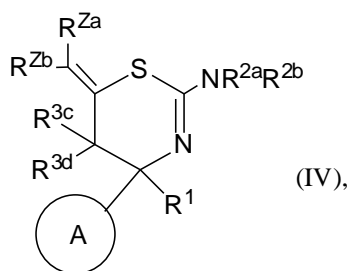
або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

- 45 3) сполуку, представлену наступною формулою (III):

[Хімічна формула 3]



- 5 де R^y являє собою галоген нижчий алкіл;
 R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} та R^{3d} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси,
 факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл,
 факультативно заміщений нижчий алкініл, факультативно заміщений ацил, факультативно
 заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений арил нижчий алкіл, факультативно
 10 заміщений гетероарил нижчий алкіл, факультативно заміщений арил нижчий алкокси,
 факультативно заміщений гетероарил нижчий алкокси, факультативно заміщений нижчий
 алкілтію, карбокси, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно
 заміщений аміно, факультативно заміщений карбамойл, факультативно заміщену карбоциклічну
 групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу; та
 15 кільце A, R^{2a} та R^{2b} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 1) або 2);
 або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват;
 4) сполуку, представлену наступною формулою (IV):
 [Хімічна формула 4]



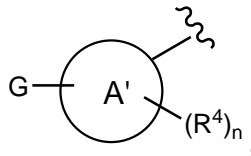
20

- де R^{Za} та R^{Zb} кожний незалежно являють собою факультативно заміщений нижчий алкіл, або
 взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, для формування карбоциклу;
 кільце A, R^{2a} та R^{2b} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 1);
 25 і R^{3c} та R^{3d} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 3);
 або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 4') сполуку, представлену вищевказаною формулою (IV):
 де R^{Za} та R^{Zb} кожний незалежно являють собою водень, галоген, факультативно заміщений
 нижчий алкіл, або R^{Za} та R^{Zb} взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, для
 30 формування карбоциклу; та
 кільце A, R^{2a} та R^{2b} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 1);
 і R^{3c} та R^{3d} являють собою такі, як визначено у вищевказаній 3);
 або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 5) сполуку згідно з вищевказаною 1), де R^{3a} або R^{3c} являє собою водень, або її
 35 фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 6) сполуку згідно з вищевказаною 1), де R^{3a} та R^{3c} обидва являють собою водень, або її
 фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 7) сполуку згідно з будь-якою одною з 1), 4), 5) та 6), де R^1 являє собою алкіл з кількістю
 атомів вуглецю 1-3, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 40 8) сполуку згідно з вищевказаною 2), де R^x являє собою факультативно заміщений
 циклоалкіл, факультативно заміщений фенол або факультативно заміщену азотвмісну
 ароматичну гетероциклічну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,
 9) сполуку згідно з вищевказаною 2) або 8), де R^{3a} та R^{3b} обидва являють собою водень, або
 її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

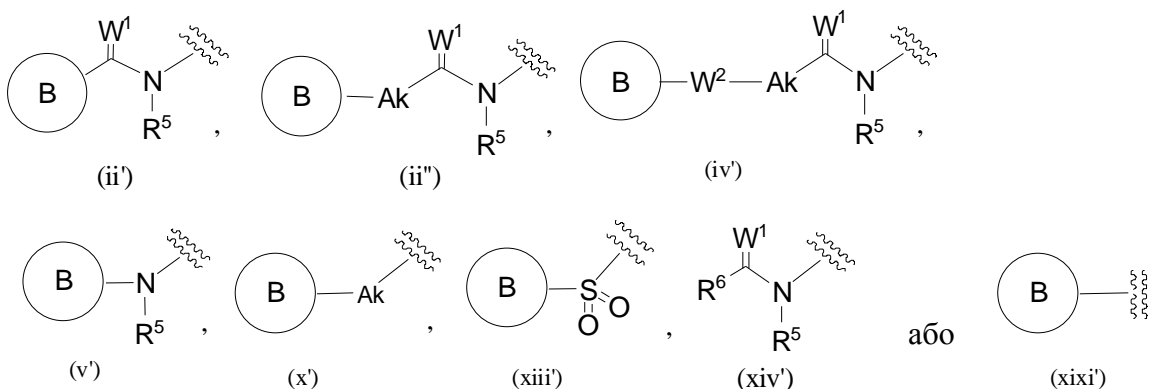
10) сполуку згідно з вищевказаною 3), де R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} та R^{3d} всі являють собою водень, або її фармацевтично прийнятну сіль, або їх сольват,

11) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 10), де R^{2a} та R^{2b} обидва являють собою водень, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

5 12) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 11), де кільце A являє собою [Хімічна формула 5]



10 де кільце A" являє собою карбоциклічну групу або гетероциклічну групу;
G являє собою
[Хімічна формула 6]



15 де R^5 являє собою водень, нижчий алкіл або ацил;
 R^6 являє собою факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, або факультативно заміщений нижчий алкініл;

W^1 являє собою O або S;

20 W^2 являє собою O, S або NR^5 ;

Ak являє собою факультативно заміщений нижчий алкілен, факультативно заміщений нижчий алкенілен або факультативно заміщений нижчий алкінілен;

кільце B являє собою факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

25 кожний R^4 являє собою незалежно галоген, гідрокси, меркапто, галоген нижчий алкіл, нижчий алкіл, нижчий алкокси, факультативно заміщений аміно або нижчий алкілтіо, та n являє собою ціле число від 0 до 2;

або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

30 13) сполуку згідно з вищевказаною 12), де кільце A" являє собою феніл або азотвмісну ароматичну гетероциклічну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

14) сполуку згідно з вищевказаною 12), де кільце A" являє собою азотвмісну ароматичну гетеромоноциклічну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

15) сполуку згідно з вищевказаною 12), де кільце A" являє собою феніл, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

35 16) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 12) - 15), де кільце B являє собою азотвмісну ароматичну гетеромоноциклічну групу, або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

17) фармацевтичну композицію, що містить в якості ефективного інгредієнта сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

40 18) фармацевтичну композицію, що має інгібуючу активність β -секретази, що містить в якості ефективного інгредієнта сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16), або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват,

19) спосіб інгібування активності β -секретази, що включає введення сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольват,

20) застосування сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольову у виробництві лікарського препарату для інгібування активності β -секретази,

21) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват для застосування в способі інгібування активності β -секретази,

22) спосіб лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією або відкладанням β -амілоїдного білка, що включає введення сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16), або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольвату,

23) застосування сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольвату у виробництві лікарського препарату для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією або відкладанням β -амілоїдного білка,

24) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16), або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват для застосування в способі для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією або відкладанням β -амілоїдного білка,

25) спосіб лікування хвороби Альцгеймера, що включає введення сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольвату,

26) застосування сполуки згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16) або її фармацевтично прийнятної солі; або їх сольвату у виробництві лікарського препарату для лікування хвороби Альцгеймера,

27) сполуку згідно з будь-якою одною з вищевказаних 1) - 16), або її фармацевтично прийнятну сіль; або їх сольват для застосування в способі лікування хвороби Альцгеймера.

Ефект даного винаходу

Сполуки даного винаходу придатні в якості засобу для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією або відкладанням β -амілоїдного білка (хвороби Альцгеймера та подібного).

Кращий спосіб виконання даного винаходу

Як застосовується у даному документі, "галоген" включає фтор, хлор, бром та йод.

Галогенова частина з "галоген нижчий алкіл", "галоген нижчий алкокси" та "галоген нижчий алкоксикарбоніл" така ж, як визначений вище "галоген".

"Нижчий алкіл" включає прямий або розгалужений алкіл з кількістю атомів вуглецю 1-15, переважно з кількістю атомів вуглецю 1-10, ще переважно з кількістю атомів вуглецю 1-6, та ще більш переважно з кількістю атомів вуглецю 1-3, та приклади включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил, гексил, ізогексил, н-гептил, ізогептил, н-октил, ізооктил, н-ноніл та н-децил.

Частина нижчий алкіл з "нижчий алкокси", "галоген нижчий алкіл", "гідрокси нижчий алкіл", "галоген нижчий алкокси", "гідрокси нижчий алкокси", "нижчий алкоксикарбоніл", "галоген нижчий алкоксикарбоніл", "нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкіл", "нижчий алкіламіно", "нижчий алкокси нижчий алкіл", "гідроксиіміно нижчий алкіл", "нижчий алкоксиіміно нижчий алкіл", "аміно нижчий алкіл", "нижчий алкокси нижчий алкокси", "нижчий алкокси нижчий алкеніл", "нижчий алкокси нижчий алкенілокси", "нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкеніл", "нижчий алкокси нижчий алкініл", "нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкініл", "нижчий алкілкарбамоїл", "гідрокси нижчий алкілкарбамоїл", "нижчий алкоксиіміно", "нижчий алкілтіо", "нижчий алкілсульфоніл", "нижчий алкілсульфонілокси", "нижчий алкілсульфоніламіно", "нижчий алкілсульфоніл нижчий алкіламіно", "нижчий алкілсульфоніліміно", "нижчий алкілсульфініламіно", "нижчий алкілсульфініл нижчий алкіламіно", "нижчий алкілсульфініліміно", "нижчий алкілсульфамоїл", "нижчий алкілсульфініл", "карбоцикліл нижчий алкіл", "карбоцикліл нижчий алкокси", "карбоцикліл нижчий алкоксикарбоніл", "карбоцикліл нижчий алкіламіно", "карбоцикліл нижчий алкілкарбамоїл", "циклоалкіл нижчий алкіл", "циклоалкіл нижчий алкокси", "циклоалкіл нижчий алкіламіно", "циклоалкіл нижчий алкоксикарбоніл", "циклоалкіл нижчий алкілкарбамоїл", "арил нижчий алкіл", "арил нижчий алкокси", "арил нижчий алкіламіно", "арил нижчий алкоксикарбоніл", "арил нижчий алкілкарбамоїл", "гетероцикліл нижчий алкіл", "гетероцикліл нижчий алкокси", "гетероцикліл нижчий алкіламіно", "гетероцикліл нижчий алкоксикарбоніл", "гетероцикліл нижчий алкілкарбамоїл", "гетероарил нижчий алкіл" та "гетероарил нижчий алкокси" така ж як визначена вище "нижчий алкіл".

"Факультативно заміщений нижчий алкіл" може бути заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α .

Як застосовується у даному документі заміщальна група α являє собою групу, що включає галоген, гідрокси, нижчий алкокси, галоген нижчий алкокси, гідрокси нижчий алкокси, нижчий алкокси нижчий алкокси, ацил, ацилокси, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл, аміно, ациламіно,

нижчий алкіламіно, іміно, гідроксііміно, нижчий алкоксііміно, нижчий алкілтіо, карбамоїл, нижчий алкілкарбамоїл, гідрокси нижчий алкілкарбамоїл, сульфаміоїл, нижчий алкілсульфаміоїл, нижчий алкілсульфініл, нижчий алкілсульфоніламіно, нижчий алкілсульфоніл нижчий алкіламіно, нижчий алкілсульфоніліміно, нижчий алкілсульфініламіно, нижчий алкілсульфініл нижчий алкіламіно, нижчий алкілсульфініліміно, ціано, нітро, карбоциклічну групу та гетероциклічну групу, де карбоцикл та гетероцикл кожний може бути заміщений галогеном та/або гідрокси.

Приклади замісника "факультативно заміщеного нижчого алкокси", "факультативно заміщеного нижчого алкоксикарбонілу" та "факультативно заміщеного нижчого алкілтіо" включають одну або більше груп, вибраних з вищезазначеної заміщальної групи α .

Приклади переважного варіанта здійснення "галоген нижчий алкіл" включають трифторметил, фторметил та трихлорметил.

"Нижчий алкіліден" включає двовалентну групу вищезазначеного "нижчого алкілу", та приклади включають метиліден, етиліден, пропіліден, ізопропіліден, бутиліден, пентиліден та гексиліден.

"Нижчий алкеніл" включає прямий або розгалужений алкеніл з кількістю атомів вуглецю 2-15, переважно з кількістю атомів вуглецю 2-10, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 2-6, ще переважно з кількістю атомів вуглецю 2-4, що має один або більше подвійних зв'язків в довільному положенні. Приклади включають вініл, аліл, пропеніл, ізопропеніл, бутеніл, ізобутеніл, преніл, бутадієніл, пентеніл, ізопентеніл, пентадієніл, гексеніл, ізогексеніл, гексадієніл, гептеніл, октеніл, ноненіл, деценіл, ундеценіл, додеценіл, тридеценіл, тетрадеценіл та пентадеценіл.

"Нижчий алкініл" включає прямий або розгалужений алкініл з кількістю атомів вуглецю 2-10, переважно з кількістю атомів вуглецю 2-8, ще переважно з кількістю атомів вуглецю 3-6, що має один або більше потрійних зв'язків в довільному положенні. Приклади включають етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл, гексиніл, гептиніл, октиніл, нонініл та дециніл. Вони також можуть додатково мати подвійний зв'язок в довільному положенні.

Приклади замісника "факультативно заміщеного нижчого алкенілу" та "факультативно заміщеного нижчого алкінілу" включають один або більше замісників, вибраних з вищезазначеної заміщальної групи α . Частина нижчий алкеніл з "гідрокси нижчий алкеніл", "нижчий алкокси нижчий алкеніл", "нижчий алкокси карбоніл нижчий алкеніл", "карбоцикліл нижчий алкеніл", "нижчий алкенілокси", "нижчий алкокси нижчий алкенілокси", "нижчий алкенілтіо", та "нижчий алкеніламіно" є такою ж, як визначений вище "нижчий алкеніл".

Частина нижчий алкініл з "гідрокси нижчий алкініл", "нижчий алкокси нижчий алкініл", "нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкініл", "карбоцикліл нижчий алкініл", "нижчий алкінілокси", "нижчий алкокси нижчий алкінілокси", "нижчий алкінілтіо" та "нижчий алкініламіно" є такою ж, як визначений вище "нижчий алкініл".

Приклади замісника "факультативно заміщеного аміно" та "факультативно заміщеного карбамоїлу" включають 1-2 замісника, вибрані з нижчого алкілу, ацилу, гідрокси, нижчого алкокси, нижчого алкоксикарбонілу, карбоциклічну групу та гетероциклічну групу.

"Ацил" включає аліфатичний ацил, карбоциклілкарбоніл та гетероциклілкарбоніл з кількістю атомів вуглецю 1-10. Приклади включають форміл, ацетил, пропіоніл, бутирил, ізобутирил, валерил, півалоїл, гексаноїл, акрилоїл, пропіоїл, метакрилоїл, кротоноїл, бензоїл, циклогексанкарбоніл, піридинкарбоніл, фуранкарбоніл, тіофенкарбоніл, бензотіазолкарбоніл, піразинкарбоніл, піперидинкарбоніл та тіоморфоліно.

Частина ацил з "ацил аміно" та "ацилокси" є така, як описано вище.

Приклади замісника "факультативно заміщеного ацилу" включають один або більше замісників, вибраних з заміщальної групи α . До того ж кільцева частина карбоциклілкарбонілу та гетероциклілкарбонілу може бути заміщена одним або більше замісниками, вибраними з нижчого алкілу, заміщальної групи α та нижчого алкілу, заміщеного однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α .

"Карбоциклічна група" включає циклоалкіл, циклоалкеніл, арил та неароматичну зливу карбоциклічну групу.

"Циклоалкіл" являє собою карбоциклічну групу з кількістю атомів вуглецю 3-10, переважно з кількістю атомів вуглецю 3-8, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 4-8, та приклади включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклононіл та циклодецил.

Частина циклоалкіл з "циклоалкіл нижчого алкілу", "циклоалкокси", "циклоалкіл нижчого алкокси", "циклоалкілтіо", "циклоалкіламіно", "циклоалкіл нижчого алкіламіно", "циклоалкілсульфаміоїлу", "циклоалкілсульфонілу", "циклоалкілкарбамоїлу", "циклоалкіл

нижчого алкіл карбамоїлу", "циклоалкіл нижчого алкоксикарбонілу" та "циклоалкоксикарбонілу" є такою ж, як визначений вище "циклоалкіл".

"Циклоалкеніл" включає циклоалкіл, що має один або більше подвійних зв'язків в довільному положенні в кільці, та приклади включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептиніл, циклооктиніл та циклогексадієніл.

"Арил" включає феніл, нафтил, антрин та фенантрин, та феніл є особливо переважним.

"Неароматична злита карбоциклічна група" включає неароматичну групу, в якій дві або більше циклічних групи, вибрані з вищевказаного "циклоалкілу", вищевказаного "циклоалкенілу" та вищевказаного "арилу", є злитими, та приклади включають інданіл, інденіл, тетрагідронафтил та фтореніл.

"Взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, для формування карбоциклу" означає те, що два замісника взяті разом для формування "циклоалкілу" або "циклоалкенілу".

Частина карбоциклілу з "карбоциклілокси", "карбоциклілу нижчого алкілу", "карбоциклілу нижчого алкенілу", "карбоциклілу нижчого алкінілу", "карбоциклілу нижчого алкокси", "карбоциклілу нижчого алкоксикарбонілу", "карбоциклілітіо", "карбоциклілу аміно", "карбоциклілу нижчого алкіламіно", "карбоциклілу карбонілу", "карбоциклілу сульфаміно", "карбоциклілу сульфонілу", "карбоциклілукарбамоїлу", "карбоциклілу нижчого алкілкарбамоїлу" та "карбоциклілоксикарбонілу" є такою ж, як "карбоциклічна група".

Частина арил з "арил нижчого алкілу", "арилокси", "арилоксикарбонілу", "арилоксикарбонілокси", "арил нижчого алкоксикарбонілу", "арилтіо", "ариламіно", "арил нижчого алкокси", "арил нижчого алкіламіно", "арилсульфонілу", "арилсульфонілокси", "арилсульфінілу", "арилсульфаміно", "арилкарбамоїлу" та "арил нижчого алкілкарбамоїлу" є такою ж, як "арил".

"Гетероциклічна група" включає гетероциклічну групу, що має один або більше гетероатомів, факультативно вибраних з O, S та N, в кільці, та приклади включають 5- - 6-членний гетероарил, такий як піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, фурил, тієніл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл та тіадіазоліл;

неароматичні гетероциклічні групи, такі як діоксаніл, тіраніл, оксираніл, оксетаніл, оксатіораніл, азетидиніл, тіаніл, тіазолідиніл, піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидил, піперазиніл, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, дигідропіридил, тетрагідропіридил, тетрагідрофурил, тетрагідропіраніл, дигідротіазоліл, тетрагідротіазоліл, тетрагідроізотіазоліл, дигідрооксазиніл, гексагідроазепініл, тетрагідродіазепініл та тетрагідропіридазиніл;

біциклічні злиті гетероциклічні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолідиніл, індолініл, ізоіндолініл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл, нафтридиніл, хіноксалініл, пуриніл, птеридиніл, бензопіраніл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензофурил, ізобензофурил, бензотієніл, бензотриазоліл, тієнопіридил, тієнопіроліл, тієнопіразоліл, тієнопіразиніл, фурупіроліл, тієнотієніл, імідазопіридил, імідазопіразоліл, піразолопіридил, піразолопіразиніл, тіазолопіридил, піразолопіримідиніл, піразолотрианідил, піридазолопіридил, триазолопіридил, імідазотіазоліл, піразинопіридадиніл, хіназолініл, хіноліл, ізохіноліл, нафтиридиніл, дигідротіазолопіримідиніл, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл, дигідробензофурил, дигідробензоксазиніл, дигідробензімідазоліл, тетрагідробензотієніл, тетрагідробензофурил, бензодіоксоліл, бензодіоксоніл, хроманіл, хроменіл, октагідрохроменіл, дигідробензодіоксиніл, дигідробензоксазиніл, дигідробензодіоксепиніл та дигідротієнодіоксиніл;

трициклічні злиті гетероциклічні групи такі як карбазоліл, акридиніл, ксантеніл, фенотіадиніл, феноксатініл, феноксадиніл, дібензофурил, імідазохіноліл та тетрагідрокарбазоліл. Переважним є 5- - 6-членний гетероарил або неароматична гетероциклічна група.

Частина гетероциклілу з "гетероциклілу нижчого алкілу", "гетероциклілокси", "гетероциклілітіо", "гетероциклікарбонілу", "гетероциклілу нижчого алкокси", "гетероцикліламіно", "гетероциклілукарбоніламіно", "гетероциклілусульфаміно", "гетероциклілусульфонілу", "гетероциклілукарбамоїлу", "гетероциклілоксикарбонілу", "гетероциклілу нижчого алкіламіно", "гетероциклілу нижчого алкоксикарбонілу" та "гетероциклілу нижчого алкілкарбамоїлу" є такою ж, як "гетероциклічна група".

"Азотвмісна ароматична гетероциклічна група" являє собою групу, що включає, щонайменше, один азот в "гетероциклічній групі", та приклади включають 5- або 6-членні гетероарили, такі як піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл та тіадіазоліл; біциклічні злиті гетероциклічні групи, такі як індоліл, ізоіндоліл, індазоліл, індолідиніл, індолініл, ізоіндолініл, хіноліл, ізохіноліл, цинолініл, фталазиніл, хіназолініл,

нафтирдиніл, хіноксалініл, пуриніл, птеридиніл, бензопіраніл, бензімідазоліл, бензотриазоліл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, бензоксадіазоліл, бензізотіазоліл, бензотіазоліл, бензотіадіазоліл, бензотриазоліл, імідазопіридил, піразолопіридин, триазолопіридил, імідазотіазоліл, піразинопіридадиніл, хіназолініл, хіноліл, ізохіноліл, нафтирдиніл, дигідробензофурил, тетрагідрохіноліл, тетрагідроізохіноліл та дигідробензоксазин; трициклічні злиті гетероциклічні групи, такі як карбазоліл, акридиніл, ксентеніл та імідазохіноліл; піролідиніл, піролініл, імідазолідиніл, імідазолініл, піразолідиніл, піразолініл, піперидил, піперазиніл, морфолініл, морфоліно, тіоморфолініл, тіоморфоліно, дигідропіридил, дигідробензімідазоліл, тетрагідропіридил, тетрагідротіазоліл та тетрагідроізотіазоліл.

Зв'язок "гетероциклічної групи" та "азот-ароматичної гетероциклічної групи" може розташовуватись на будь-якому кільці.

"Азотвмісна ароматична гетеромоноциклічна група" стосується моноциклічної групи в "азотвмісній ароматичній гетероциклічній групі". Приклади включають 5- - 6-членні гетероарили, такі як піроліл, імідазоліл, піразоліл, піридил, піридазиніл, піримідиніл, піразиніл, триазоліл, триазиніл, тетразоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, тіазоліл та тіадіазоліл.

Зв'язок "азотвмісної ароматичної гетеромоноциклічної групи" може розташовуватись на будь-якому атомі вуглецю.

"Гетероарил" включає ароматичну циклічну групу в "гетероциклічній групі". Частина гетероарил з "гетероарил нижчого алкілу" та "гетероарил нижчого алкокси" є такою ж самою.

Приклади замісника "факультативно заміщеної карбоциклічної групи" та "факультативно заміщеної гетероциклічної групи" в кільці А, кільці В та R^X включають:

заміщальну групу α, переважно галоген, гідрокси, ацил, ацилокси, карбокси, нижчий алкоксикарбоніл, карбамоїл, аміно, ціано, нижчий алкіламіно та/або нижчий алкілтіо та ін.;

нижчий алкіл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α, гідроксіаміно та нижчий алкоксіаміно, при цьому замісники переважно являють собою галоген, гідрокси, нижчий алкокси та/або нижчий алкоксикарбоніл та ін.;

аміно нижчий алкіл, заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α; при цьому замісник являє собою переважно ацил, нижчий алкіл та/або нижчий алкокси та ін.;

гідроксіаміно нижчий алкіл;

нижчий алкоксіаміно нижчий алкіл;

нижчий алкеніл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α, при цьому замісник являє собою переважно нижчий алкоксикарбоніл, галоген та/або галоген нижчий алкоксикарбоніл та ін.;

нижчий алкініл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α, при цьому замісник являє собою переважно нижчий алкоксикарбоніл та ін.;

нижчий алкокси, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α, при цьому замісник являє собою переважно галоген, карбамоїл, нижчий алкілкарбамоїл та/або гідрокси нижчий алкілкарбамоїл та ін.;

нижчий алкокси нижчий алкокси, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкенілокси, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α, при цьому замісник являє собою переважно галоген, гідрокси, аміно та/або нижчий алкіламіно та ін.;

нижчий алкокси нижчий алкенілокси, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкінілокси, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α, при цьому замісник являє собою переважно галоген та/або гідрокси та ін.;

нижчий алкокси нижчий алкінілокси, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкілтіо, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкенілтіо, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкінілтіо, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкіламіно, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

нижчий алкеніламіно, заміщений одним або більше замісниками, вибраними з заміщальної групи α;

карбоциклілсульфамойл, наприклад, циклоалкілсульфамойл, арилсульфамойл та подібне, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

5 гетероциклілсульфамойл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

карбоциклілсульфоніл, наприклад, циклоалкілсульфоніл, арилсульфоніл та подібне, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

10 гетероциклілсульфоніл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

карбоциклілкарбамоїл, наприклад, циклоалкілкарбамоїл, арилкарбамоїл та подібне, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

15 гетероциклілкарбамоїл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

карбоцикліл нижчий алкілкарбамоїл, наприклад, циклоалкіл нижчий алкілкарбамоїл, арил нижчий алкілкарбамоїл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

20 гетероцикліл нижчий алкілкарбамоїл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

25 карбоциклілоксикарбоніл, наприклад, циклоалкоксикарбоніл, арилоксикарбоніл та подібне, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

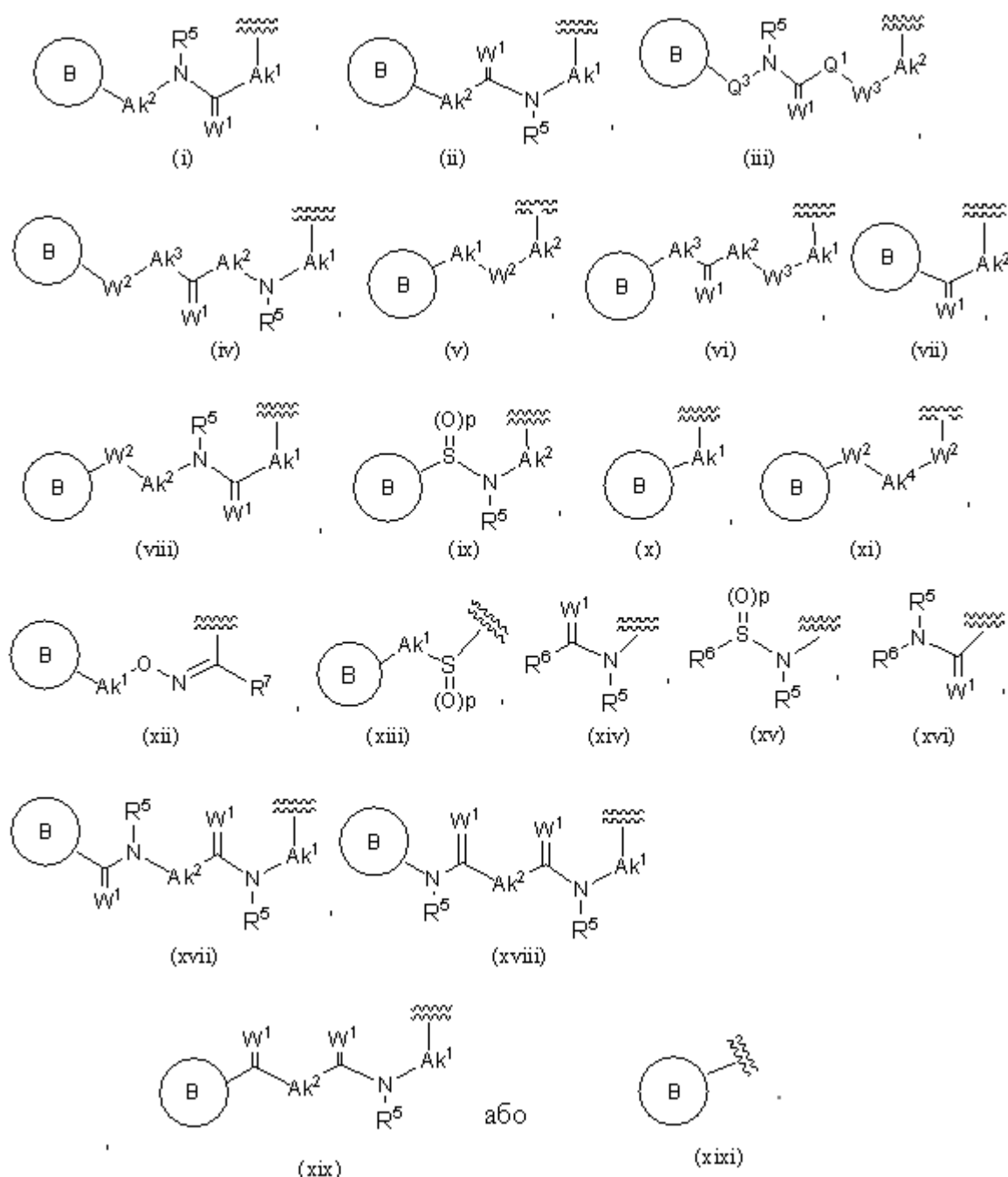
30 гетероциклілоксикарбоніл, факультативно заміщений одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α , азидо, нижчий алкіл та галоген нижчий алкіл;

нижчий алкілендіокси, факультативно заміщений галогеном;

оксо та азидо. "Факультативно заміщена карбоциклічна група" та "факультативно заміщена гетероциклічна група" можуть бути заміщені одним або більше замісниками, вибраними з них.

35 В якості іншого варіанта здійснення кільце А може бути заміщене одним або більше замісниками, вибраними з наступних замісників:

[Хімічна формула 7]



5 де Ak^1 , Ak^2 та Ak^3 кожний незалежно являють собою зв'язок, факультативно заміщений нижчий алкілен, факультативно заміщений нижчий алкенілен або факультативно заміщений нижчий алкінілен;

Ak^4 являє собою факультативно заміщений нижчий алкілен, факультативно заміщений нижчий алкенілен або факультативно заміщений нижчий алкінілен,

10 W^1 та W^3 кожний незалежно являють собою O або S;

кожний W^2 незалежно являє собою O, S або NR^5 ;

15 R^5 та R^6 кожний незалежно являють собою водень, нижчий алкіл, гідрокси нижчий алкіл, нижчий алкокси нижчий алкіл, нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкіл, карбоцикліл нижчий алкіл, нижчий алкеніл, гідрокси нижчий алкеніл, нижчий алкокси нижчий алкеніл, нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкеніл, карбоцикліл нижчий алкеніл, нижчий алкініл, гідрокси нижчий алкініл, нижчий алкокси нижчий алкініл, нижчий алкоксикарбоніл нижчий алкініл, карбоцикліл нижчий алкініл або ацил;

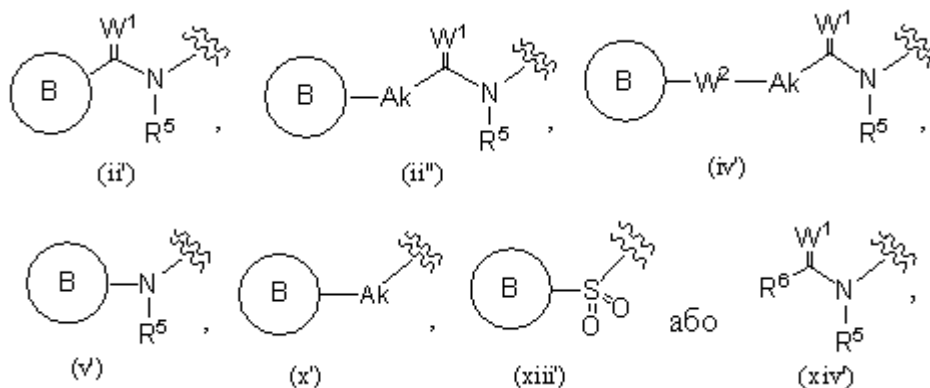
R^7 являє собою водень або нижчий алкіл;
 кільце В являє собою факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;
 р дорівнює 1 або 2.

Коли присутні декілька з W^1 , декілька з W^3 та декілька з R^5 , вони можуть бути незалежно різними.

Атом кисню в (xii) може бути в цис або транс положенні до замісника R^7 .

Серед груп, що показані в (i) - (xix), переважними є:

[Хімічна формула 8]



де Ak - факультативно заміщений нижчий алкілен, факультативно заміщений нижчий алкенілен або факультативно заміщений нижчий алкінілен та інші символи є такі, як визначено вище.

В якості замісника В кільця, одна або більше груп, вибрані з заміщальної групи α , є переважними.

У відмінних від кільця А, кільця В та R^X приклади замісника "факультативно заміщеної карбоциклічної групи", "факультативно заміщеної гетероциклічної групи", "факультативно заміщеного арилу нижчого алкілу", "факультативно заміщеного арилу нижчого алкокси", "факультативно заміщеного гетероарилу нижчого алкілу", "факультативно заміщеного гетероарилу нижчого алкокси", "факультативно заміщеного циклоалкілу", "факультативно заміщеного фенілу" та "факультативно заміщеної азотвмісної ароматичної гетероциклічної групи" включають нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α , та одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає заміщальну групу α .

Переважні приклади R^4 включають галоген, нижчий алкіл, галоген нижчий алкіл, нижчий алкокси та галоген нижчий алкокси.

"Нижчий алкілен" включає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю 1-10, переважно з кількістю атомів вуглецю 1-6, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 1-3. Приклади включають метилен, диметилен, триметилен, тетраметилен та метилтриметилен.

Частина нижчий алкілен з "нижчий алкілендіокси" є така ж, як "нижчий алкілен".

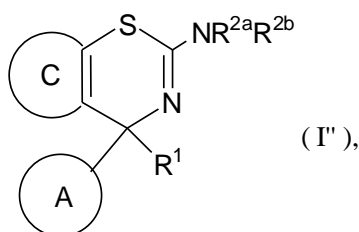
"Нижчий алкенілен" включає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю 2-10, переважно з кількістю атомів вуглецю 2-6, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 2-4, що має подвійний зв'язок в довільному положенні. Приклади включають вінілен, пропенілен, бутенілен, бутадієнілен, метилпропенілен, пентенілен та гексенілен.

"Нижчий алкінілен" включає прямий або розгалужений двовалентний вуглецевий ланцюг з кількістю атомів вуглецю 2-10, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 2-6, більш переважно з кількістю атомів вуглецю 2-4, що має потрійний зв'язок в довільному положенні та, додатково, факультативно має подвійний зв'язок. Приклади включають етинілен, пропінілен, бутинілен, пентинілен та гексинілен.

Приклади замісника "факультативно заміщеного нижчого алкілену", "факультативно заміщеного нижчого алкенілену" та "факультативно заміщеного нижчого алкінілену" включають заміщальну групу α , переважно галоген, та гідрокси.

У формулі (I), " R^{3a} та R^{3c} можуть бути взяті разом для формування кільця" включає наступну формулу (I''):

[Хімічна формула 9]



де кільце С - факультативно заміщена карбоциклічна група або факультативно заміщена гетероциклічна група, та інші символи є такі, як визначені у формулі (I),

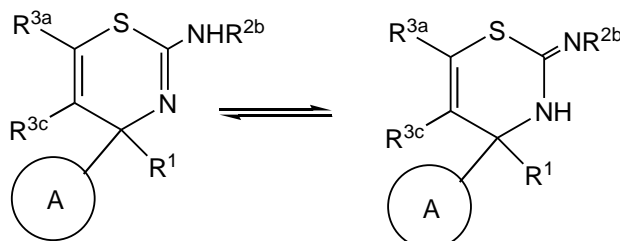
і приклади переважного варіанта здійснення кільця С включають бензол, піридин, піримідин, циклогексен, тетрагідропіридин та дигідропіран.

В даному описі "сольват" включає, наприклад, сольват з органічним розчинником та гідрат. Довільне число молекул води можна скоординувати при утворенні гідрату.

Сполука, представлена формулою (I), включає фармацевтично прийнятну сіль. Приклади включають солі з лужними металами, такими як літій, натрій або калій; лужноземельними металами такими як магній або кальцій; амонієм; органічними основами; та амінокислотами; або солі з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, сірчана, азотна кислота, бромводнева кислота, фосфорна кислота або йодоводнева кислота; та органічними кислотами, такими як оцтова кислота, трифтороцтова кислота, лимонна кислота, молочна кислота, винна кислота, оксалілова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, мигдальна кислота, глутарова кислота, яблучна кислота, бензойна кислота, фталева кислота, бензолсульфонова кислота, р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота або етансульфонова кислота. Особливо переважною є соляна кислота, фосфорна кислота, винна кислота або метансульфонова кислота. Ці солі можуть бути утворені звичайними способами.

До того ж сполука, представлена формулою (I), не обмежена специфічним ізомером, але включає всі можливі ізомери, такі як кето-енольні ізомери, імін-енамінні ізомери, діастереоізомери, оптичні ізомери та поворотні ізомери; та рацемат. Наприклад, сполука, представлена формулою (I), в якій R^{2a} являє собою водень, включає наступні таутомери.

[Хімічна формула 10]



Сполуки, представлені формулами (II), (III) та (IV) включають подібні таутомери.

Дану сполуку, представлена формулою (I), (II), (III) або (IV) можна отримати, наприклад, згідно способу, що описаний в патентній літературі 15 або непатентній літературі 1, або наступним способом.

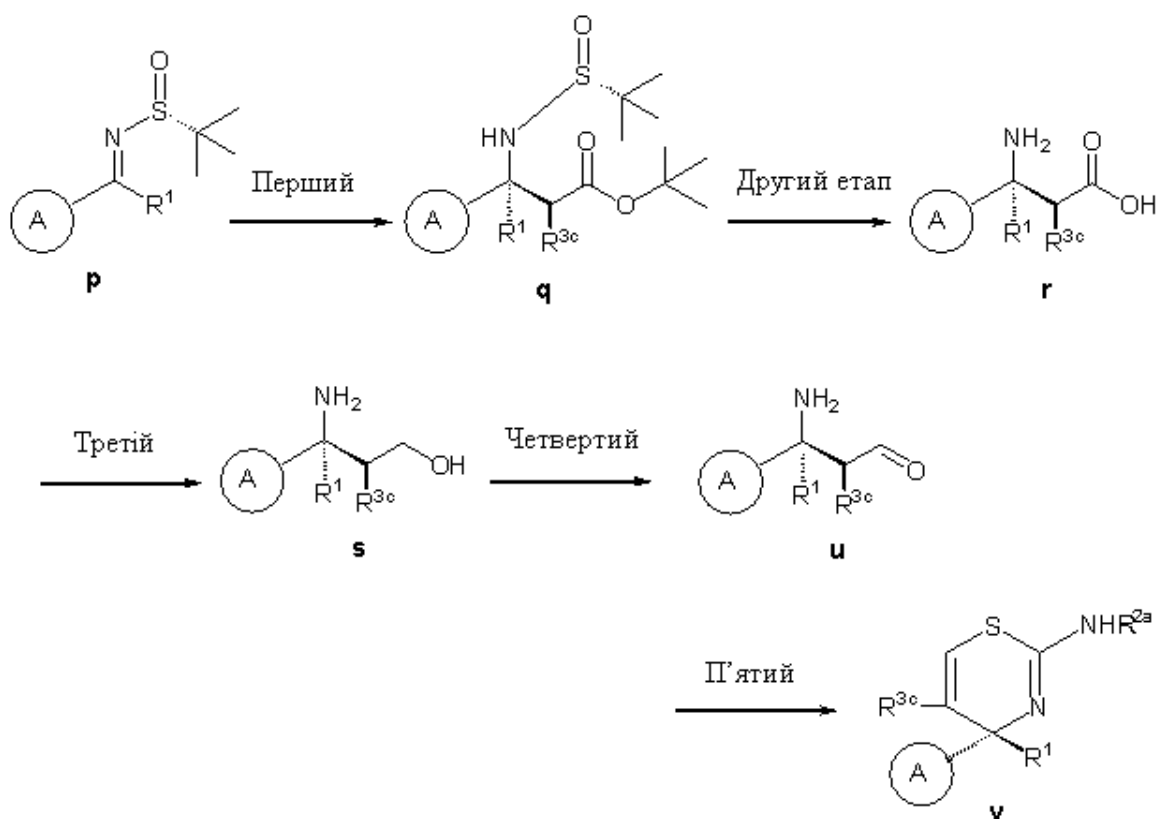
На всіх наступних етапах, коли присутній замісник, який перешкоджає реакції, наприклад, гідрокси, меркапто, аміно, форміл, карбоніл, карбокси, замісник захищають способом, що описаний раніше в Protective Groups in organic Synthesis, та Theodora W Greene (John Wiley & Sons), та захисну групу можна видалити на бажаній стадії.

До того ж на всіх етапах, спосіб виконання етапів можна відповідно змінювати, та кожну проміжну сполуку можна виділити та використати на наступному етапі.

А. Отримання сполуки, представлені формулою (I)
Сполуку, представлену формулою (I), можна отримати, наприклад, згідно способу синтезу сполуки v або сполуки ab, показаного нижче.

A-1) Синтез сполуки v

[Хімічна формула 11]



5 де кільце A - факультативно заміщена карбоциклічна група або факультативно заміщена гетероциклічна група;

R^1 являє собою факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений нижчий алкініл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

10 R^{2a} являє собою водень, факультативно заміщений нижчий алкіл або факультативно заміщений ацил;

R^{3c} кожний незалежно являє собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений аралкіл, факультативно заміщений гетероарилалкіл, факультативно заміщений аралкілокси, факультативно заміщений гетероарилалкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтіо, карбокси, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоїл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу.

20 Перший етап

Сполуку **q** можна діастереоселективно отримати додаванням титанового реагенту, такого як хлортитану триізопропоксид, до енолату, який отримують реакцією цільового ефіру, такого як t-бутилпропіонат, в присутності основи, такої як літію діізопропіламід, в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них, додаючи сполуку **p**, яку можна отримати відомим способом, та їх реакцією при -80°C - 30°C , переважно -80°C - 0°C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин.

Другий етап

30 Сполуку **r** можна отримати реакцією сполуки **q** при 0°C - 80°C , переважно 0°C - 30°C впродовж 0,5-48 годин, переважно 1-24 годин в присутності кислоти, такої як соляна кислота, бромводнева кислота, сірчана кислота та трифтороцтова кислота, в розчиннику, такому як діоксан, метанол та дихлорметан, або розчиннику, змішаному з них.

Третій етап

Сполуку **s** можна отримати додаванням відновлювального засобу, такого як боргідрид, гідрид натрію та літій алюміній гідриду, до сполуки **r** та реакцією при -80°C - 80°C , переважно -

20 °C-30 °C, впродовж 0,5-48 годин, переважно 1-12 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран та толуол, або розчиннику, змішаному з них.

Четвертий етап

Сполуку **u** можна отримати додаванням окиснювального засобу, такого як 2-йодоксибензойна кислота, до сполуки **s** та реакцією при 0 °C-80 °C, переважно 10 °C-40 °C, впродовж 0,5-48 годин, переважно 1-12 годин в розчиннику, такому як диметилсульфоксид та дихлорметан.

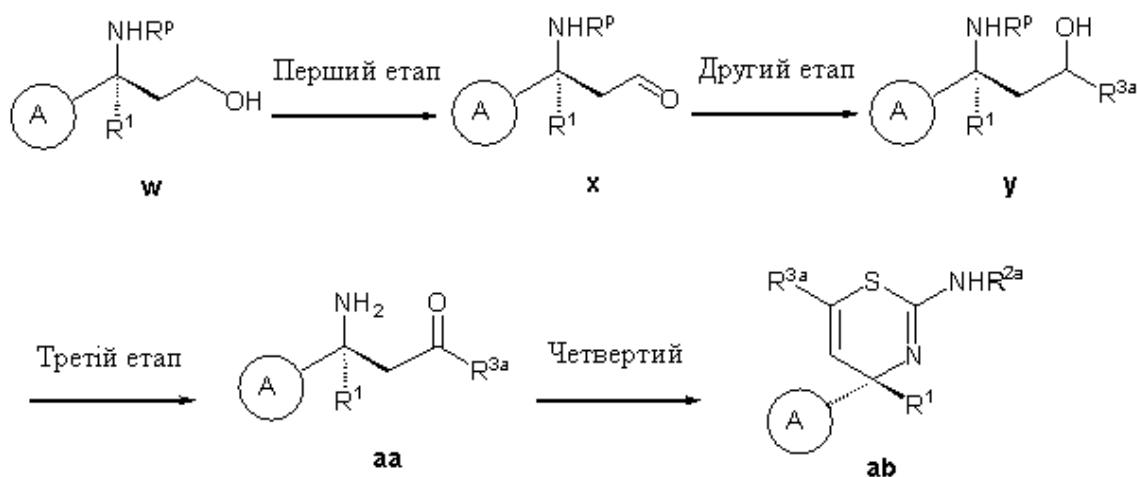
На третьому етапі та четвертому етапі аміні та/або альдегідні групи сполуки **s** та сполуки **u** можна захистити способом, що описаний в *Protective Groups in Organic Synthesis*, Theodora W Green (John Wiley & Sons), та зняти захист у придатний час, якщо необхідно.

П'ятий етап

Сполуку **v** можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки **u**, реакцією при -30 °C-50 °C, переважно -10 °C-25 °C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них, та потім додаванням концентрованої сірчаної кислоти або концентрованої азотної кислоти, з наступною реакцією при 0 °C-100 °C, переважно 0 °C-60 °C впродовж 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин.

A-2) Синтез сполуки **ab**

[Хімічна формула 12]



де **R**^p представляє захисну групу аміну;

R^{3a} кожний незалежно являє собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений аралкіл, факультативно заміщений гетероарилалкіл, факультативно заміщений аралкілокси, факультативно заміщений гетероарилалкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтіо, карбокси, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоїл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

і інші символи такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку **x** можна отримати реакцією сполуки **w**, яку можна отримати захистом аміногрупи сполуки **s** захисною групою при 0 °C-80 °C, переважно 10 °C-40 °C впродовж 0,5-48 годин, переважно 1-12 годин при умовах реакції окиснення Сверна, в якій використовують оксалілхлорид-диметилсульфоксид, або додаванням окиснювального засобу спиртової групи, такого як 2-йодоксибензойна кислота, в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку **u** можна отримати додаванням реагенту Грін'яра, відповідно до цільової речовини, такої як метилмагнійбромід, до сполуки **x** та реакцією при -80 °C-50 °C, переважно -20 °C-20 °C впродовж 0,2-48 годин, переважно 1-24 годин в розчиннику, такому як толуол, ефір та

тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них. Під час реакції вихід можна покращити додаванням тетрахлориду титану.

Третій етап

Сполуку аа можна отримати додаванням окиснювального засобу спиртової групи, такого як оксалілхлорид-диметилсульфоксид або 2-йодоксибензойна кислота, до сполуки у та реакцією при 0 °С-80 °С, переважно 10 °С-40 °С впродовж 0,5-48 годин, переважно 1-6 годин в розчиннику, такому як диметилсульфоксид.

Четвертий етап

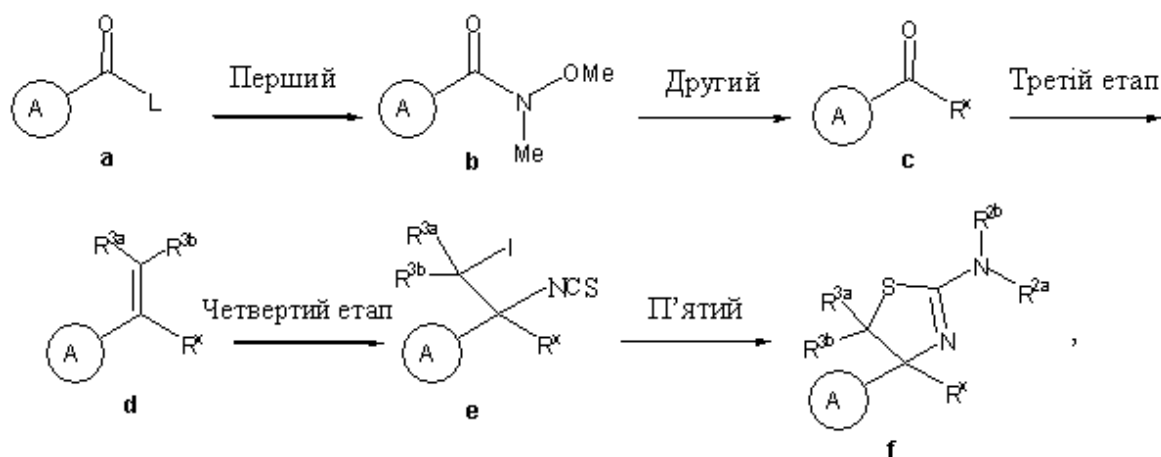
Сполуку аб можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки аа, реакцією при -30 °С-50 °С, переважно -10 °С-25 °С впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них, та, згодом, додаючи концентровану сірчану кислоту або концентровану азотну кислоту, з наступною реакцією при 0 °С-100 °С, переважно 0 °С-60 °С впродовж 0,5-12 годин, переважно 1-6 годин.

В. Отримання сполуки, представленої формулою (II)

Сполуку, представлену формулою (II), можна отримати, наприклад, згідно способу синтезу сполуки f або сполуки o, показаного нижче.

В-1) Синтез сполуки f

[Хімічна формула 13]



де R^x - факультативно заміщена карбоциклічна група або факультативно заміщена гетероциклічна група;

R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, факультативно заміщений нижчий алкіл або факультативно заміщений ацил;

R^{3a} та R^{3b} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений аралкіл, факультативно заміщений гетероарилалкіл, факультативно заміщений аралкілокси, факультативно заміщений гетероарилалкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтіо, карбокси, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоїл, факультативно заміщену карбоциклічну групу або факультативно заміщену гетероциклічну групу;

L являє собою групу, що відходить, таку як галоген або нижча алкілсульфонілокси група; та інші символи є такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку b можна отримати реакцією сполуки а, що є комерційно доступною або може бути отримана відомим способом, з N, O-диметилгідроксиламіна гідрохлориду або його вільною формою при -40 °С-60 °С, переважно -20 °С-30 °С впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,3-6 годин в присутності основи, такої як піридин, триетиламін, діізопропілетиламін та 4-диметиламінопіридин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку c можна отримати додаванням реагенту Грін'яра відповідно до цільової речовини, такої як циклогексилмагнію бромід при -80 °С-50 °С, переважно -20 °С-20 °С, до сполуки b та

реакцією впродовж 0,2-48 годин, переважно 1-24 годин в розчиннику, такому як ефір та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

На першому етапі та другому етапі, якщо сполуку с безпосередньо отримують зі сполуки а реакцією другого етапу, перший етап можна пропустити.

5 Третій етап

Сполуку d можна отримати реакцією сполуки с, розчиненої в розчиннику, такому як ефір, тетрагідрофуран та діоксан, або розчиннику, змішаному з них, з реагентом Вітінга відповідно з цільовою речовиною, яка отримана додаванням сильної основи, такої як реагент алкілу металу, наприклад, n-бутиллітій до $R^{3a}R^{3b}CHPh_3L$, наприклад, метилтрифенілфосфонію йодид, що є комерційно доступним або може бути синтезований відомим способом, при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,3-6 годин, в розчиннику, такому як ефір, тетрагідрофуран та діоксан, або розчиннику, змішаному з них.

Четвертий етап

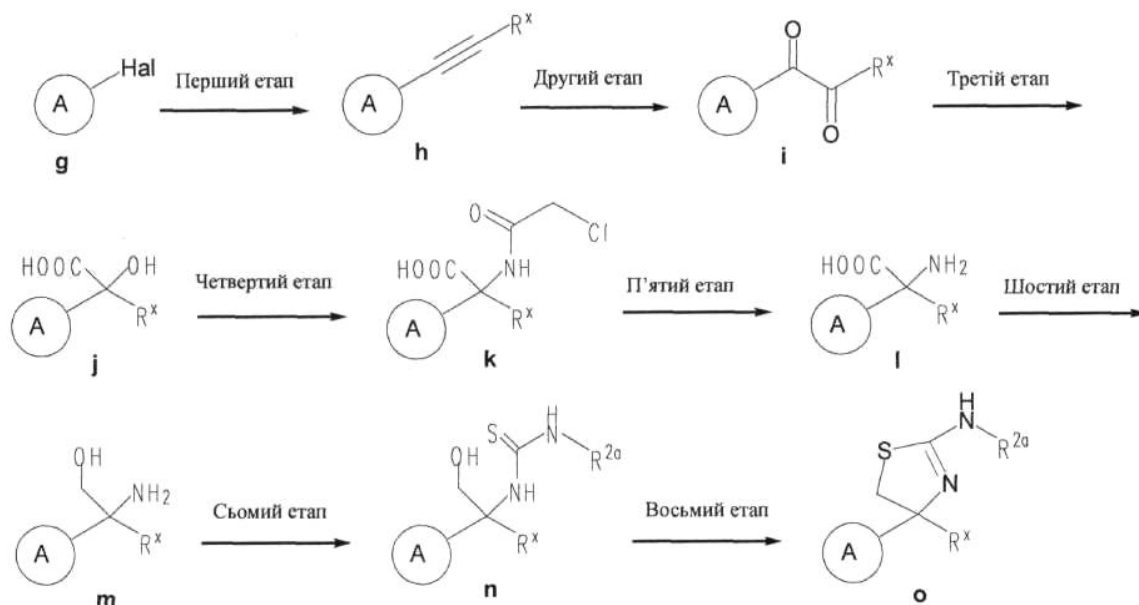
Сполуку e можна отримати додаванням тіофосгена або йоду, та тіоціанату до сполуки d та реакцією впродовж 1-72 годин, переважно 6-48 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан, тетрагідрофуран та вода, або розчиннику, змішаному з них. Під час реакції, якщо необхідно, туди поміщають придатну кількість каталізатора фазового переходу, наприклад, тетра-n-бутил амоній хлориду, тетраметил амоній броміду, та може бути проведена реакція.

П'ятий етап

Сполуку f можна отримати додаванням $R^{2a}R^{2b}$ -аміну до сполуки e та реакцією при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1-72 годин, переважно 6-48 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

В-2) Синтез сполуки o

[Хімічна формула 14]



де Hal являє собою галоген, та інші символи є такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку **h** можна отримати додаванням етиніл- R^x та трисбензиліденацетон дипаладію, ацетату паладію, тетракістрифенілфосфін паладію, або $Pd(0)$ каталізатора, який отриманий *in situ*, та ліганду, такого як три-*t*-бутилфосфін, та дициклогексилбіфенілфосфін та, додатково, додаванням міді йодиду до сполуки **g**, що є комерційно доступною або може бути отримана відомим способом, та реакцією при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $120\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в присутності основи, такої як діізопропілетиламін, триетиламін та триметиламін в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку **i** можна отримати розчиненням сполуки **h** в диметилсульфоксиді, та додаванням йодиду з наступною реакцією при $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $200\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $180\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-24 годин, переважно 1-12 годин.

Третій етап

Сполуку j можна отримати реакцією сполуки i при 20 °C-100 °C, переважно 50 °C-100 °C впродовж 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин в присутності води та основи, такої як калію гідроксид, натрію гідроксид та літію гідроксид, в розчиннику, такому як метанол, етанол та ізопропіловий спирт згідно способу, що описаний в Chem. Lett., 3, 373-376(1990).

Четвертий етап

Сполуку k можна отримати додаванням 2-хлорацетонітрилу та концентрованої сірчаної кислоти до сполуки j з наступною реакцією при -20 °C-100 °C, переважно 0 °C-40 °C впродовж 0,2-24 годин, переважно 1-12 годин в присутності карбонової кислоти, такої як оцтова кислота, мурашина кислота та трифтороцтова кислота.

П'ятий етап

Сполуку l можна отримати додаванням оцтової кислоти та тіосечовини до сполуки k з наступною реакцією при -20 °C-100 °C, переважно 0 °C-40 °C впродовж 0,2-24 годин, переважно 1-12 годин в розчиннику, такому як метанол, етанол та ізопропіловий спирт.

Четвертий етап та п'ятий етап можна виконати згідно способу, що описаний в Synthesis 12, 1709-1712 (2000).

Шостий етап

Сполуку m можна отримати додаванням відновлювального засобу, такого як боргідрид, гідрид натрію та літій алюміній гідриду, до сполуки l та реакцією при -80 °C-100 °C, переважно -20 °C-40 °C впродовж 0,2-24 годин, переважно 1-12 годин в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, толуол та дихлорметан.

Сьомий етап

Сполуку n можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки m та реакцією при -30 °C-50 °C, переважно -10 °C-20 °C впродовж 0,5-24 годин, переважно 0,5-12 годин в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран та толуол, або розчиннику, змішаному з них.

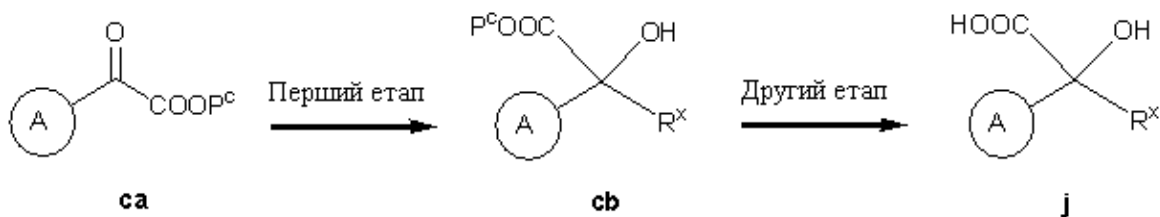
Восьмий етап

Сполуку o можна отримати додаванням оксалілхлориду, тіонілхлориду або подібного, та каталітичної кількості N, N-диметилформаміду, або додаванням хлорувального реагенту, такого як 1-хлор-2-триметилпропеніламін до сполуки n та реакцією при 0 °C-100 °C, переважно 20 °C-50 °C впродовж 0,5-72 годин, переважно 0,5-12 годин в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран та толуол.

В-2")

Сполуку j також можна синтезувати наступним способом.

[Хімічна формула 15]



де R^c являє собою захисну групу карбонової кислоти, та інші символи є такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку cb можна отримати додаванням відповідного реагенту Грін'яра, такого як R^x магній бромід, та реакцією сполуки sa, що є комерційно доступною або може бути отримана відомим способом, при -80 °C-30 °C, переважно -40 °C-10 °C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

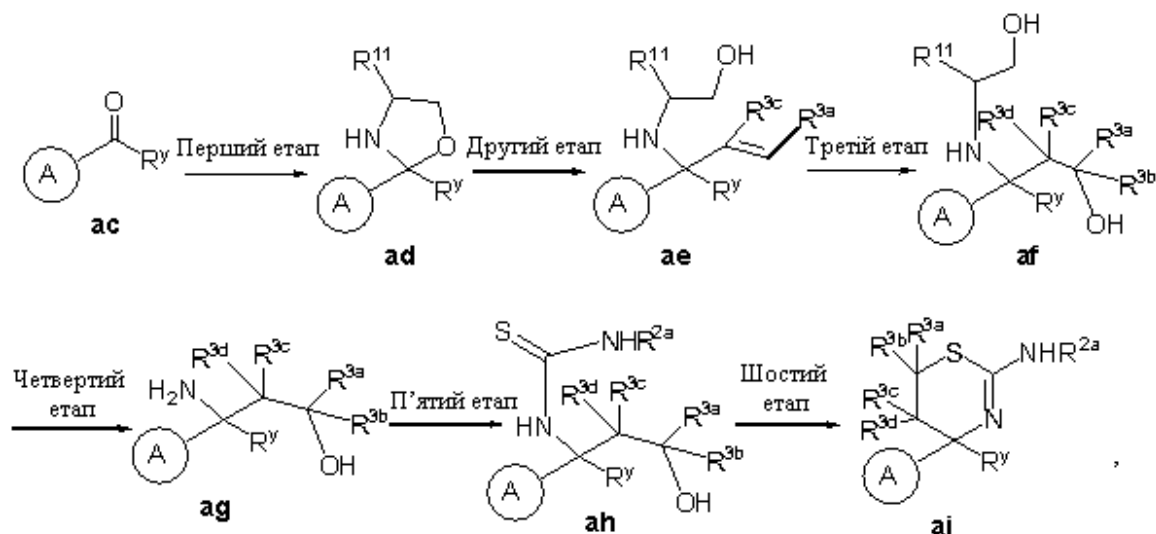
Сполуку j можна отримати піддаванням захисної групи R^c карбонової кислоти реакції зняття захисту звичайним способом.

С. Виготовлення сполуки, представленої формулою (III)

Сполуку, представлену формулою (III), можна отримати, наприклад, за наступним способом синтезу сполуки ai або сполуки al.

C-1) Синтез сполуки ai

[Хімічна формула 16]



5 де R^{11} - факультативно заміщений арил;

R^y - галоген нижчий алкіл;

R^{3d} являє собою водень, галоген, гідрокси, факультативно заміщений нижчий алкіл, факультативно заміщений нижчий алкеніл, факультативно заміщений ацил, факультативно заміщений нижчий алкокси, факультативно заміщений аралкіл, факультативно заміщений гетероарилалкіл, факультативно заміщений аралкілокси, факультативно заміщений гетероарилалкокси, факультативно заміщений нижчий алкілтію, карбокси, факультативно заміщений нижчий алкоксикарбоніл, факультативно заміщений аміно, факультативно заміщений карбамоіл, факультативно заміщена карбоциклічна група або факультативно заміщена гетероциклічна група;

15 та інші символи такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку **ad** можна отримати реакцією сполуки **ac**, що є комерційно доступною або може бути отримана відомим способом, при 50°C - 200°C , переважно 80°C - 150°C впродовж 1-48 годин, переважно 2-24 годин при умовах дегідратації в присутності реагенту, відповідного цільовій сполуці, такого як 2-аміно-2-фенілетанол, каталітичної кількості сірчаної кислоти, та кислоти, такої як піридиній пара-толуолсульфонової кислоти в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран та толуол, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку **ae** можна отримати додаванням вініллітієвого реагенту, відповідного цільовій речовині, до сполуки **ad** та реакцією при -80°C - 50°C , переважно -80°C - 0°C впродовж 0,2-24 годин, переважно 0,5-12 годин в розчиннику, такому як ефір та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Вініллітієвий реагент можна отримати додаванням алкіллітієвого реагенту, такого як бутиллітій до цільового тетравінілтіну.

30 Третій етап

Сполуку **af** можна отримати додаванням боргідридного реагенту до сполуки **ae** та реакцією при 0°C - 60°C , переважно 20°C - 50°C впродовж 0,2-12 годин, переважно 0,5-6 годин в розчиннику, такому як діоксан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них, додаванням водного лугу, такого як водний розчин натрію гідроксиду та водний перекис водню, та їхньою реакцією впродовж 0,5-12 годин.

Четвертий етап

Сполуку **ag** можна отримати додаванням паладієвого каталізатора, такого як $\text{Pd}(\text{OH})_2$, або Pd-C до сполуки **af** та реакцією при 0°C - 60°C , переважно 20°C - 50°C впродовж 1-24 годин, переважно 1-12 годин під тиском водню в розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

П'ятий етап

Сполуку **ah** можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або виготований відомим способом, до сполуки **ag** та реакцією при -30°C - 70°C , переважно 0°C - 50°C впродовж 1-12 годин, переважно

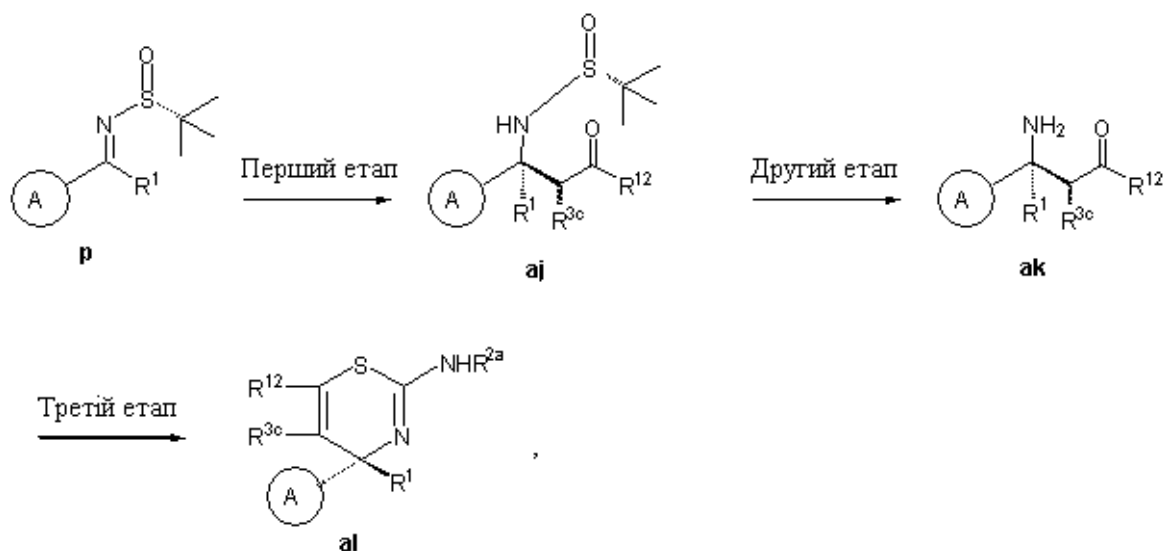
1-6 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них.

Шостий етап

Сполуку *ai* можна отримати додаванням оксалілхлориду, тіонілхлориду або подібного з каталітичною кількістю *N,N*-диметилформаміду, або додаванням хлорувального реагенту, такого як 1-хлор-2-триметилпропеніламін до сполуки *ah* та реакцією при 0 °C-100 °C, переважно 10 °C-50 °C впродовж 0,5-72 годин, переважно 0,5-6 годин в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран та толуол.

C-2) Синтез сполуки *ai*

[Хімічна формула 17]



де R^{12} – факультативно заміщений арил або факультативно заміщений гетероарил; та інші символи такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку *aj* можна стереоселективно отримати додаванням сполуки *p*, яку можна отримати відомим способом, до енолату, отриманого реакцією відповідного фенолалкіл-кетону, наприклад, ацетофенону, в присутності основи, такої як літію діізопропіламід та калію гексаметилдисилазид, та їхньою реакцією при -80 °C-30 °C, переважно -80 °C-0 °C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку *ak* можна отримати додаванням соляної кислоти, бромводневої кислоти, трифтороцтової кислоти або подібного до сполуки *aj*, отриманої на першому етапі, та їхньою реакцією при 0 °C-60 °C, переважно 0 °C-30 °C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,5-12 годин.

Третій етап

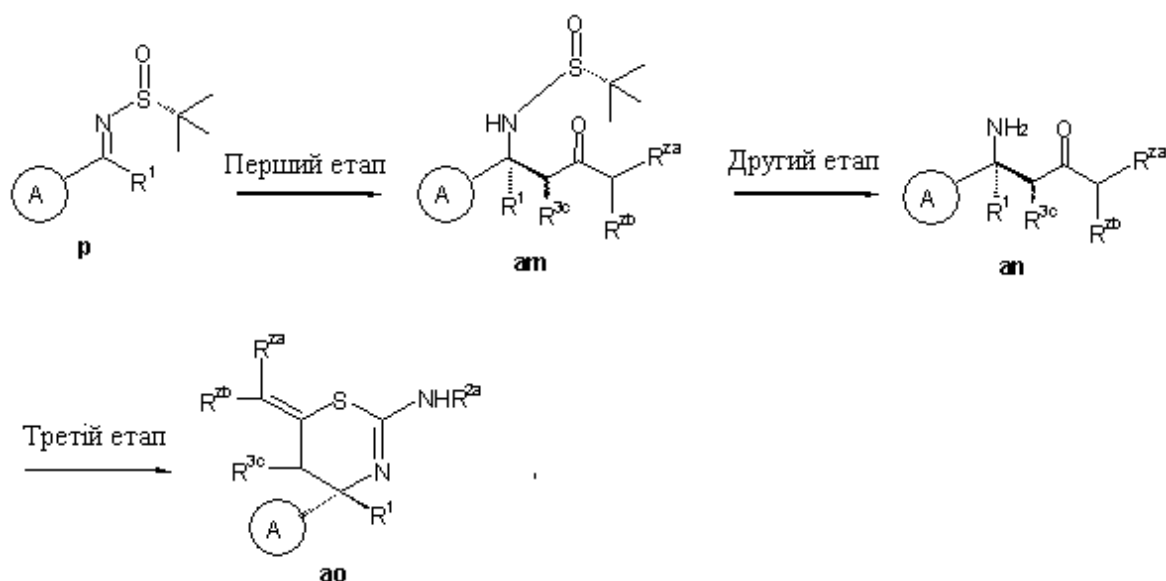
Сполуку *ai* можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки *ak* та реакцією при -30 °C-70 °C, переважно -20 °C-50 °C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них, потім відгоном розчинника, додаванням концентрованої сірчаної кислоти, концентрованої азотної кислоти або подібного, та їхньою реакцією при -30 °C-70 °C, переважно -20 °C-50 °C впродовж 1-12 годин, переважно 1-6 годин.

D. Отримання сполуки (IV)

Сполуку (IV) можна отримати, наприклад, згідно наступного способу синтезу сполуки *ao*, сполуки *be* або сполуки *bh*.

D-1) Синтез сполуки *ao*

[Хімічна формула 18]



- 5 де R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно представляють факультативно заміщений нижчий алкіл або взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані для формування карбоциклу; та інші символи такі, як визначено вище.

Перший етап

- 10 Сполуку **am** можна стереоселективно отримати додаванням сполуки **p**, яку можна отримати відомим способом, до енолату, отриманого реакцією відповідного алкілкетону, наприклад, 3-метил-2-бутанону, в присутності основи, такої як літію діізопропіламід та калію гексаметилдисилазид, та їхньою реакцією при $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

- 15 Другий етап

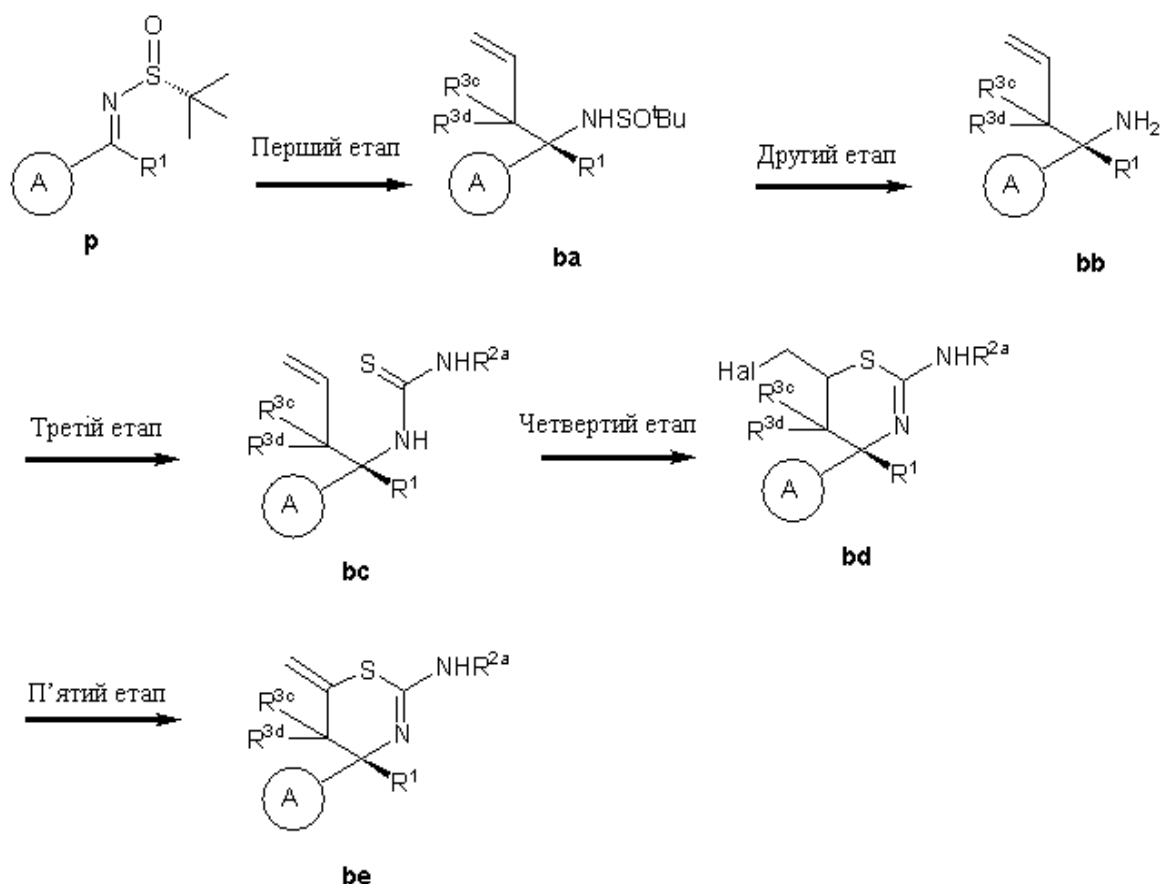
Сполуку **an** можна отримати додаванням соляної кислоти, бромводневої кислоти, трифтороцтової кислоти або подібного, до сполуки **am**, отриманої на першому етапі, та їхньою реакцією при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $60\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,5-12 годин.

Третій етап

- 20 Сполуку **ao** можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки **an**, реакцією при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них, потім відгоном розчинника, додаванням концентрованої сірчаної кислоти, концентрованої азотної кислоти або подібного, та їхньою реакцією при $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $70\text{ }^{\circ}\text{C}$, переважно $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ впродовж 1-12 годин, переважно 1-6 годин.

D-2) Синтез сполуки **be**

[Хімічна формула 19]



5 де відповідні символи такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку **am** можна стереоселективно отримати реакцією з реагентом Грін'яра, таким як алілмагній бромід, при -80°C - 30°C , переважно -80°C - 0°C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них.

Другий етап

Сполуку **bb** можна отримати додаванням розчину хлориду водню до сполуки **ba**, отриманої на першому етапі, та реакцією при -20°C - 80°C , переважно 0°C - 30°C впродовж 0,1-24 годин, переважно 0,1-12 годин в розчиннику, такому як метанол, етанол та вода, або розчиннику, змішаному з них.

Третій етап

Сполуку **bc** можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки **bb** та реакцією при -30°C - 70°C , переважно -20°C - 50°C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин, в розчиннику, такому як дихлорметан, діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них.

Четвертий етап

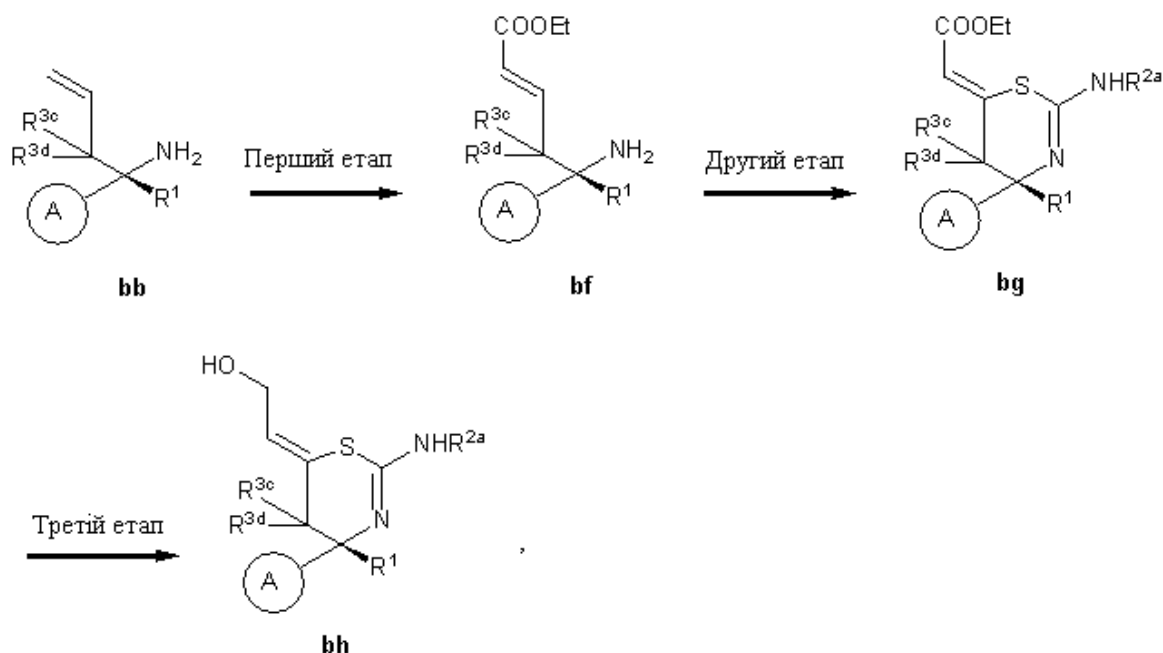
Сполуку **bd** можна отримати додаванням джерела катіонів галогену, такого як йод, бром, та NBS (N-бромсукцинімід) до сполуки **bc** та реакцією при -20°C - 40°C , переважно 0°C - 20°C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин в розчиннику, такому як дихлорметан.

П'ятий етап

Сполуку **bd** можна отримати додаванням основи, такої як піролідин, піперидин, піперазин та морфолін до сполуки **bd**, та реакцією при 20°C - 100°C , переважно 40°C - 80°C впродовж 0,1-24 годин, переважно 1-12 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран та толуол, або розчиннику, змішаному з них.

D-3) Синтез сполуки **bh**

[Хімічна формула 20]



5 де відповідні символи такі, як визначено вище.

Перший етап

Сполуку **bf** можна отримати додаванням етилакрилату та реагенту Грабса до сполуки **bb**, в якій аміногрупа відповідно захищена захисною групою, та піддаванням реакції олефінометатезису в розчиннику, такому як толуол, дихлорметан та тетрагідрофуран, або розчиннику, змішаному з них. Температура реакції складає -20°C - 60°C , переважно 0°C - 30°C , та час реакції складає 0,5-24 годин, переважно 1-12 годин.

Другий етап

Сполуку **bg** можна отримати додаванням ізотіоціанату, що має захисну групу, наприклад, бензоїлізотіоціанату, що є комерційно доступним або отриманий відомим способом, до сполуки **bf** та реакцією при -30°C - 70°C , переважно -20°C - 50°C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-6 годин в розчиннику, такому як дихлорметан, діоксан, тетрагідрофуран, толуол та ацетон, або розчиннику, змішаному з них.

Третій етап

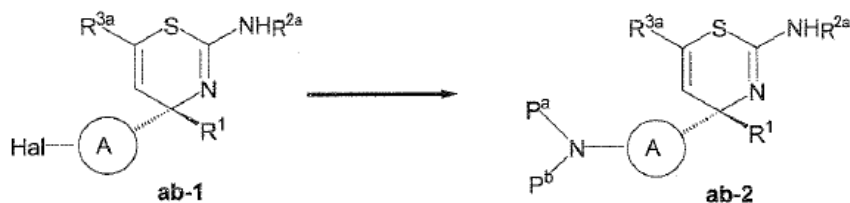
Сполука **bh** можна отримати додаванням діізобутилалюмінію гідриду, літій алюміній гідриду або гідриду натрію до сполуки **bg**, піддаванням реакції відновлення та їхньою реакцією при -80°C - 0°C , переважно -80°C - -20°C впродовж 0,1-12 годин, переважно 0,1-3 годин в розчиннику, такому як діоксан, тетрагідрофуран та толуол, або розчиннику, змішаному з них.

Сполуку **bh** можна піддати придатній реакції для подальшого перетворення спиртової групи.

Е. Перетворення замісника (1)

Синтез сполуки **ab-2**, отриманої перетворенням замісника, описано нижче.

[Хімічна формула 21]



30 де P^a та P^b являють собою аміно захисну групу; та інші символи такі, як визначено вище.

Сполуку **af-1** можна отримати додаванням трис(дибензилденацетон)дипаладію, ацетату паладію, паладію (0), отриманого *in situ*, або подібного, та ліганду фосфіну, такого як тритрет-бутилфосфін та дициклогексилбіфенілфосфін, до сполуки **ab-1** в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, толуол та ксилен, додаванням реагенту, що має замісник, відповідного

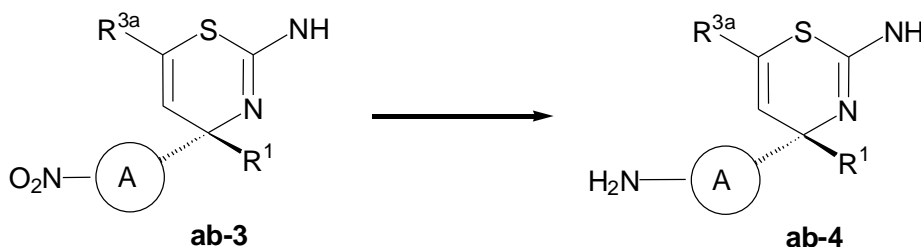
цільовій сполуці, такого як літію гексаметилдисилазид, та бензофенонімін, при -10°C - 30°C та їхньою реакцією при 30°C - 120°C , переважно 50°C - 100°C впродовж 0,5-48 годин, переважно 3-20 годин.

Аміно захисна група може бути замісником, з якого можна зняти захист способом, що описаний в Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W Green (John Wiley & Sons), та приклади включають нижчий алкоксикарбоніл, нижчий алкенілоксикарбоніл, триалкілсиліл, ацил, метансульфоніл, трифторетансульфоніл, толуолсульфоніл та подібне.

F. Перетворення замісника (2)

Синтез сполуки ab-4, отриманої перетворенням замісника, описано нижче.

[Хімічна формула 22]



де відповідні символи такі, як визначено вище.

Сполуку ab-4 можна отримати додаванням заліза до сполуки ab-3 в змішаний розчинник з оцтової кислоти та води, з подальшою реакцією при 20°C - 120°C , переважно 50°C - 80°C впродовж 0,5-48 годин, переважно 6-20 годин.

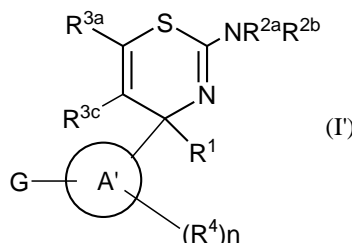
Крім того, сполуку ab-4 можна також отримати додаванням каталізатора каталітичного відновлення, такого як 10 % паладій/вуглець до сполуки ab-3 в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, етилацетат та метанол, та їхньою реакцією при 30°C - 120°C , переважно 50°C - 80°C впродовж 0,5-48 годин, переважно 6-20 годин в атмосфері водню при нормальному тиску до 5 атм, переважно нормальному тиску до 2 атм, або способом, що описаний в Comprehensive Organic Transformations, Richard C Larock (Mcgraw-Hill).

Сполуки v, ab, al, ao, be та bh можна отримати оптичним розщепленням кожної проміжної сполуки та кінцевого продукту, або наступним способом, наприклад, згідно способу, що описаний в (1) T. Fujisawa et al., Tetrahedron Lett., 37,3881-3884 (1996), (2) D. H. Hua et al., Sulfur Reports, vol. 21, pp. 211-239 (1999), (3) Y. Koriyama et al., Tetrahedron, 58, 9621-9628 (2002) або (4) T. Vilavan et al., Current Organic Chemistry, 9, 1315-1392 (2005). В якості процедури оптичного розщеплення існує спосіб відділення оптичного ізомеру з застосуванням оптично активної колонки; кінетичне оптичне розщеплення з використанням ферментної реакції та подібного; кристалізаційне розщеплення діастереомеру утворенням солі з застосуванням хиральної кислоти або хиральної основи; переважний кристалізаційний спосіб та подібне.

Зі сполуки даного винаходу, наступні сполуки є переважними.

У формулі (I''):

[Хімічна формула 23]



1) сполука, де кільце A" являє собою феніл або азотвмісну ароматичну гетероциклічну групу (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'1),

сполука, де кільце A" являє собою феніл, піридил, індоліл, бензоізоксазоліл, бензопіразоліл або бензофурил, бензотієніл, бензодіоксоліл, або дигідробензодіоксоланіл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'2),

сполука, де кільце A" являє собою феніл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'3),

сполука, де кільце A" являє собою піридил, (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'4),

2) сполука, де R¹ являє собою факультативно заміщений нижчий алкіл (далі називається як сполука, в якій R¹ являє собою R1-1),

5 сполука, де R¹ являє собою метил (далі називається як сполука, в якій R¹ являє собою R1-2),

3) сполука, де R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, нижчий алкіл або ацил (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-1),

10 сполука, де R^{2a} та R^{2b} обидва являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-2),

4) сполука, де R^{3a} та R^{3c} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідроксил, нижчий алкіл або аміно (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3c} являють собою R3-1),

сполука, де R^{3a} та R^{3c} являють собою однаковий замісник, вибраний з галогену або нижчого алкілу (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3c} являють собою R3-2),

15 сполука, де R^{3a} та R^{3c} всі являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3c} являють собою R3-3),

5) сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R⁴ незалежно являє собою галоген, нижчий алкокси, нижчий алкіламіно, нижчий алкілтіо, оксо, або нижчий алкілендіокси (далі називається як сполука, в якій R⁴ являє собою R4-1),

20 сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R⁴ незалежно являє собою галоген (далі називається як сполука, в якій R⁴ являє собою R4-2),

6) сполука, де G являє собою вищевказані (ii), (iv), (v), (x), (xiii) або (xiv) (далі називається як сполука, в якій G являє собою G1),

25 сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv") (далі називається як сполука, в якій G являє собою G2),

сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv"), та кільце B являє собою факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопиримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G3),

35 сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), та кільце B являє собою факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопиримідиніл, при цьому замісник представляє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G4),

45 сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), R⁵ являє собою водень або нижчий алкіл, W¹ являє собою O, кільце B являє собою факультативно заміщений піридил або факультативно заміщений піразиніл, при цьому замісник представляє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G5),

50 сполуки, в яких, у формулі (I"), комбінація кільця A", R¹, R^{2a} та R^{2b}, R^{3a}, R^{3c}, n та R⁴, та G наступне.

(A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4),
 55 (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1),
 (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
 60 (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2),

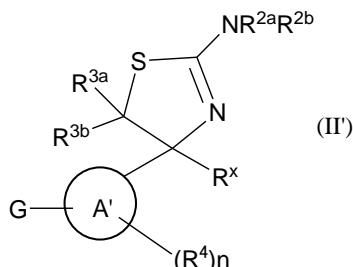
[illegible]

[illegible]

	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
5	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
10	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4),
15	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
20	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
25	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
30	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

У формулі (II''):

[Хімічна формула 24]



35

1) сполука, де кільце A" являє собою феніл або азотвмісну ароматичну гетероциклічну групу (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'1),

40 сполука, де кільце A" являє собою феніл, піридил, індоліл, бензізоксазоліл, бензопіразоліл або бензофурил, бензотієніл, бензодіоксоліл або дигідробензодіоксоланіл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'2),

сполука, де кільце A" являє собою феніл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'3),

45 сполука, де кільце A" являє собою піридил (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'4),

2) сполука, де R^x - факультативно заміщена карбоциклічна група або факультативно заміщена гетероциклічна група (далі називається як сполука, в якій R^x являє собою R^x-1),

50 сполука, де R^x - факультативно заміщений феніл, факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або

факультативно заміщений піридопіримідиніл (далі називається як сполука, в якій R^X являє собою R_{x-2}),

сполука, де R^X являє собою циклогексил, піролініл, морфолініл, піперидил або піперазиніл (далі називається як сполука, в якій R^X являє собою R_{x-3}),

5 3) сполука, де R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, нижчий алкіл або ацил (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R_{2-1}),

сполука де R^{2a} та R^{2b} обидва являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R_{2-2}),

10 4) сполука, де R^{3a} та R^{3b} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл або аміно (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3b} являють собою R_{3-1}),

сполука, де R^{3a} та R^{3b} взяті разом для формування циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3b} являють собою R_{3-2}),

15 сполука, де R^{3a} та R^{3b} являють собою однаковий замісник, вибраний з галогену або нижчого алкілу (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3b} являють собою R_{3-3}),

сполука, де R^{3a} та R^{3b} всі являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{3a} та R^{3b} являють собою R_{3-4}),

20 5) сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R^4 незалежно являє собою галоген, нижчий алкокси, нижчий алкіламіно, нижчий алкілтіо, оксо або нижчий алкілендіокси (далі називається як сполука, в якій R^4 являє собою R_{4-1}),

сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R^4 незалежно являє собою галоген (далі називається як сполука, в якій R^4 являє собою R_{4-2}),

6) сполука, де G являє собою вищевказані (ii), (iv), (v), (x), (xiii) або (xiv) (далі називається як сполука, в якій G являє собою G_1),

25 сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv") (далі називається як сполука, в якій G являє собою G_2),

сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv"), та кільце B - факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G_3),

35 сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), та кільце B - факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G_4),

45 сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), R^5 являє собою водень або нижчий алкіл, W^1 являє собою O , та кільце B - факультативно заміщений піридил або факультативно заміщений піразиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G_5),

50 сполуки, в яких, у формулі (II"), комбінація кільця A ", R^X , R^{2a} та R^{2b} , R^{3a} R^{3b} , n та R^4 , та G наступне.

(A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-1} , G_1), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-1} , G_2), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-1} , G_3),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-1} , G_4), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-1} , G_5), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-2} , G_1),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-2} , G_2), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-2} , G_3), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-2} , G_4),
 55 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-1} , R_{4-2} , G_5), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-1} , G_1), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-1} , G_2),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-1} , G_3), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-1} , G_4), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-1} , G_5),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-2} , G_1), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-2} , G_2), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-2} , G_3),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-2} , G_4), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-2} , R_{4-2} , G_5), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-1} , G_1),
 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-1} , G_2), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-1} , G_3), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-1} , G_4),
 60 (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-1} , G_5), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-2} , G_1), (A'1, R_{x-1} , R_{2-1} , R_{3-3} , R_{4-2} , G_2),

[illegible]

[illegible]

[illegible]

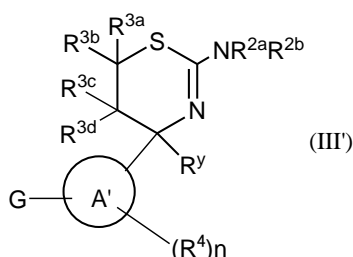
[illegible]

[illegible]

- 5 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-1,R4-2,G5),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G3),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G1),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G4),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G2),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-1,G5),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G3),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G1),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
 10 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G2),
 (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'4,Rx-3,R2-2,R3-4,R4-2,G5).

У формулі (III'):

[Хімічна формула 25]



15

- 1) сполука, де кільце A" являє собою феніл або азотвмісну ароматичну гетероциклічну групу (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'1),
 сполука, де кільце A" являє собою феніл, піридил, індоліл, бензізоксазоліл, бензопіразоліл,
 20 бензофурил, бензотієніл, бензодіоксоліл або дигідробензодіоксоланіл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'2),
 сполука, де кільце A" являє собою феніл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'3),
 сполука, де кільце A" являє собою піридил (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'4),
 25 2) сполука, де R^y являє собою нижчий алкіл, заміщений галогеном (далі називається як сполука, в якій R^y являє собою R_y-1),
 сполука, де R^y являє собою трифторметил (далі називається як сполука, в якій R^y являє собою R_y-2),
 30 3) сполука, де R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, нижчий алкіл або ацил (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-1),
 сполука, де R^{2a} та R^{2b} обидва являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-2),
 4) сполука, де R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} та R^{3d} кожний незалежно являють собою водень, галоген,
 35 гідрокси, нижчий алкіл або аміно (далі називається як сполука, в якій R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-1),
 сполука, де R^{3a} і R^{3b} або R^{3c} і R^{3d} взяті разом для формування циклопропілу, циклобутилу, циклопентилу або циклогексилу (далі називається як сполука, в якій R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} і R^{3d} являють собою R3-2),
 40 сполука, де R^{3a} і R^{3b} або R^{3c} і R^{3d} являють собою однаковий замісник, вибраний з галогену або нижчого алкілу (далі називається як сполука, в якій R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-3),
 сполука, де R^{3a}, R^{3b} та R^{3c} і R^{3d} всі являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{3a}, R^{3b}, R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-4),
 5) сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R⁴ незалежно являє собою галоген, нижчий алкокси, нижчий алкіламіно, нижчий алкілтіо, оксо або нижчий алкілендіокси (далі називається як сполука, в якій R⁴ являє собою R4-1),
 45 сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R⁴ незалежно являє собою галоген (далі називається як сполука, в якій R⁴ являє собою R4-2),
 6) сполука, де G являє собою вищевказані (ii), (iv), (v), (x), (xiii) або (xiv) (далі називається як сполука, в якій G являє собою G1),
 50 сполука, де G являє собою (ii'), (ii''), (iv'), (v'), (x'), (xiii') або (xiv') (далі називається як сполука, в якій G являє собою G2),

сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (iii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv"), та кільце B – факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G3),

сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), та кільце B – факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G4),

сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), R^5 являє собою водень або нижчий алкіл, W^1 являє собою O, та кільце B – факультативно заміщений піридил або факультативно заміщений піразиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G5),

сполуки, в яких комбінація кільця A'' ; R^y ; R^{2a} та R^{2b} ; R^{3a} , R^{3b} , R^{3c} та R^{3d} ; n та R^4 ; та G наступне.

(A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4), (A'1,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), (A'1,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),

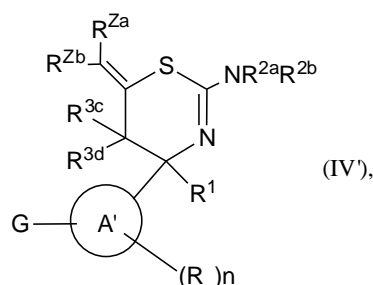
[illegible]

[illegible]

	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1),
	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),
	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2),
	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4),	(A'3,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5),
5	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
10	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
15	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-1,G5),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G1),
20	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G3),	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-1,R2-1,R3-4,R4-2,G5),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),
25	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),
30	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G2),
35	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G3),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-1,G5),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G1),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G2),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G3),
	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G4),	(A'4,Ry-1,R2-2,R3-4,R4-2,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),
40	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),
45	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),
50	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G1),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G4),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G1),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G2),
	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G4),	(A'4,Ry-2,R2-1,R3-4,R4-2,G5),
55	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G1),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G3),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G4),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-1,G5),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G1),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G2),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G3),	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G4),
	(A'4,Ry-2,R2-2,R3-4,R4-2,G5).		

У формулі (IV''):

[Хімічна формула 26]



де R^{Za} та R^{Zb} кожний незалежно являють собою водень, галоген або факультативно заміщений нижчий алкіл,

1) сполука, де кільце A" являє собою феніл або азотвмісну ароматичну гетероциклічну групу (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'1),

сполука, де кільце A" являє собою феніл, піридил, індоліл, бензоізоксазоліл, бензопіразоліл, бензофурил, бензотієніл, бензодіоксоліл або дигідробензодіоксоланіл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'2),

сполука, де кільце A" являє собою феніл (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'3),

сполука, де кільце A" являє собою піридил (далі називається як сполука, в якій кільце A" являє собою A'4),

2) сполука, де R^1 факультативно заміщений нижчий алкіл (далі називається як сполука, в якій R^1 являє собою R1-1),

сполука, в якій R^1 являє собою метил (далі називається як сполука, в якій R^1 являє собою R1-2),

3) сполука, де R^{2a} та R^{2b} кожний незалежно являють собою водень, нижчий алкіл або ацил (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-1),

сполука, де R^{2a} та R^{2b} обидва являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{2a} та R^{2b} являють собою R2-2),

4) сполука, де R^{3c} та R^{3d} кожний незалежно являють собою водень, галоген, гідрокси, нижчий алкіл або аміно (далі називається як сполука, в якій R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-1),

сполука, де R^{3c} та R^{3d} являють собою однаковий замісник, вибраний з галогену та нижчого алкілу (далі називається як сполука, в якій R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-2),

сполука, де R^{3c} та R^{3d} всі являють собою водень (далі називається як сполука, в якій R^{3c} та R^{3d} являють собою R3-3),

5) сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R^4 незалежно являє собою галоген, нижчий алкокси, нижчий алкіламіно, нижчий алкілтіо, оксо або нижчий алкілендіокси (далі називається як сполука, в якій R^4 являє собою R4-1),

сполука, де n дорівнює 0-2, та кожний R^4 незалежно являє собою галоген (далі називається як сполука, в якій R^4 являє собою R4-2),

б) сполука, де G являє собою вищевказані (ii), (iv), (v), (x), (xiii) або (xiv) (далі називається як сполука, в якій G являє собою G1),

сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv") (далі називається як сполука, в якій G являє собою G2),

сполука, де G являє собою вищевказані (ii"), (ii"), (iv"), (v"), (x"), (xiii") або (xiv"), та кільце B – факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G3),

сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), та кільце B – факультативно заміщений піридил, факультативно заміщений піразиніл, факультативно заміщений тіазоліл, факультативно заміщений ізоксазоліл, факультативно заміщений бензотіазоліл, факультативно заміщений тіазолопіридил, факультативно заміщений хіноліл, факультативно заміщений ізохіноліл, факультативно заміщений нафтиридиніл, факультативно заміщений хіназолініл або

факультативно заміщений піридопіримідиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G4),

- 5 сполука, де G являє собою вищевказаний (ii"), R^5 являє собою водень або нижчий алкіл, W^1 являє собою O, та кільце B – факультативно заміщений піридил або факультативно заміщений піразиніл, при цьому замісник являє собою 1-3 групи, вибрані з групи, що включає заміщальну групу α та нижчий алкіл, факультативно заміщений однією або більше групами, вибраними з заміщальної групи α (далі називається як сполука, в якій G являє собою G5),
- 10 сполуки, в яких комбінація кільця A", R^1 , R^{2a} та R^{2b} , R^{3c} та R^{3d} , n та R^4 , та G наступне.
- | | | | |
|----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), |
| 15 | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), |
| | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), |
| 20 | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), | (A'1,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2), |
| 25 | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4), |
| | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2), |
| 30 | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4), | (A'1,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2), |
| 35 | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4), |
| | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2), |
| 40 | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4), | (A'1,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2), |
| 45 | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4), |
| | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2), |
| 50 | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4), | (A'1,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2), |
| 55 | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4), |
| | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2), |
| 60 | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4), | (A'2,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5), |

[illegible]

	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
5	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
10	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'3,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
15	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G2),
20	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
25	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
30	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-1,R2-2,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G2),
35	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G4),
	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G2),
40	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-1,R3-3,R4-2,G5),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G3),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G1),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G4),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-1,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G2),
45	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-1,G5),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G3),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-2,R4-2,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G1),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G2),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G4),
	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-1,G5),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G1),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G2),
50	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G3),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G4),	(A'4,R1-2,R2-2,R3-3,R4-2,G5).

Дані сполуки придатні при захворюваннях, викликаних утворенням, секрецією або відкладанням β-амілоїдного білка, та є ефективними при лікуванні та/або попередженні, та покращенні симптомів у, таких як, деменція Альцгеймеровського типу (хвороба Альцгеймера, сенільна деменція Альцгеймеровського типу), синдром Дауна, порушення пам'яті, пріонна хвороба (хвороба Крейтцфельда-Якоба), помірні когнітивні порушення (MCI), спадковий крововилив в мозок з амілоїдозом голландського типу, церебральна амілоїдна ангіопатія, інший тип дегенеративної деменції, змішана деменція альцгеймеровського та судинного типу, деменція з хворобою Паркінсона, деменція з прогресивним над'ядровим паралічем, деменція з кортико-базальною дегенерацією, хвороба Альцгеймера з дифузною хворобою тілець Леві, вікова дегенерація жовтої плями, хвороба Паркінсона, амілоїдна ангіопатія та ін.

Через те, що дана сполука має високу інгібуючу активність на β секретазу, та/або має високу селективність на інші ферменти, вона може бути лікарським препаратом зі зменшеним побічним ефектом. Крім того, через те, що сполука має високий ефект зменшення утворення β амілоїду в системі клітини, особливо, має високий ефект зменшення утворення β амілоїду в мозку, вона може бути чудовим лікарським препаратом. До того ж завдяки перетворенню сполуки на оптично активне тіло, що має придатну стереохімію, сполука може бути лікарським препаратом, що має ширші границі безпеки по відношенню до побічного ефекту. До того ж дана сполука також має переваги в тому, що має високу метаболічну стабільність, високу розчинність, високу здатність орального всмоктування, виявляє добру біодоступність, має добру чистоту, високу передачу по мозку, високий період напіврозпаду, високий ступінь небілкового зв'язування, низьке інгібування hERG каналу, низьке інгібування CYP та/або негативний тест Еймса.

Дані сполуки можна вводити в комбінації з іншими фармацевтичними засобами, такими як інші терапевтичні лікарські засоби для хвороби Альцгеймера, наприклад, інгібітори ацетилхолінестерази та подібне. Дані сполуки можна застосовувати одночасно з засобами проти деменції, такими як донезепіл гідрохлорид, такрин, галантамін, ривастигмін, занапезил, мемантин та вінпоцетин.

При введенні даної сполуки людині її можна вводити орально як порошки, гранули, таблетки, капсули, пігулки, розчини або подібне, або парентерально як ін'єкції, супозиторії, засоби, що всмоктуються через шкіру, засоби, що всмоктуються, або подібне. До того ж дану сполуку можна скласти у фармацевтичні препарати додаванням фармацевтичних добавок, таких як носії, зв'язувальні речовини, змочувальні засоби, дезінтегруючі засоби, речовини, що змащують, та подібне, які є придатними для складів та ефективної кількості даної сполуки.

Доза є різною в залежності від стану захворювання, шляху введення, та віку та ваги пацієнта, та складає звичайно 0,1 мкг - 1 г/добу, переважно 0,01-200 мг/добу при оральному введенні дорослому, та складає звичайно 0,1 мкг - 10 г/добу, переважно 0,1-2 г/добу при парентеральному введенні.

[Приклади]

Наступні приклади та приклади іспитів ілюструють даний винахід більш детально, але даний винахід не обмежений цими прикладами.

В прикладі значення кожного скорочення є наступним.

Me метил

Et етил

iPr або Prⁱ ізопропіл

Ph феніл

Bn бензил

Bz бензоїл

Boc t-бутоксикарбоніл

Fmoc 9-фторенілметилоксикарбоніл

Trt тритил

TFA трифторацетил

DMAc диметилацетамід

THF тетрагідрофуран

DMSO диметилсульфоксид

DMT-MM 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлорид

DMF N, N-диметилформамід

mCPBA метахлорпербензойна кислота

Каталізатор Грабса другого покоління бензиліден[1,3-біс(2,4,6-триметилфеніл)-2-імідазолідиніліден]дихлор(трициклогексилфосфін)рутений

Дані PX/MC (рідкісної хроматографії/мас-спектрометрії) даної сполуки виміряні при будь-яких наступних умовах (Способи А та В) та показані час утримання та [M+H]⁺.

(Спосіб А)

Колонка: Waters XBridge C18 5 мкм

Розмір: 4,6 × 50 мм

Швидкість потоку: 3 мл/хв.

Піч колонки: 50 °C

УФ довжина хвилі вимірювання: PDA (фотодіодна матриця) (254 нм)

Лінійний градієнт 10 % - 100 % розчинника (0,1 % розчин ацетонітрилу, що включає мурашину кислоту) виконували впродовж 3 хвилин, та 100 % розчинник (0,1 % розчин ацетонітрилу, що включає мурашину кислоту) підтримували впродовж 0,5 хвилин.

(Спосіб В)

Колонка: Shimadzu Shim pack XR-ODS 50L × 3,0

Розмір: 50 × 3,0 мм

Швидкість потоку: 1,6 мл/хв.

Піч колонки: 50 °C

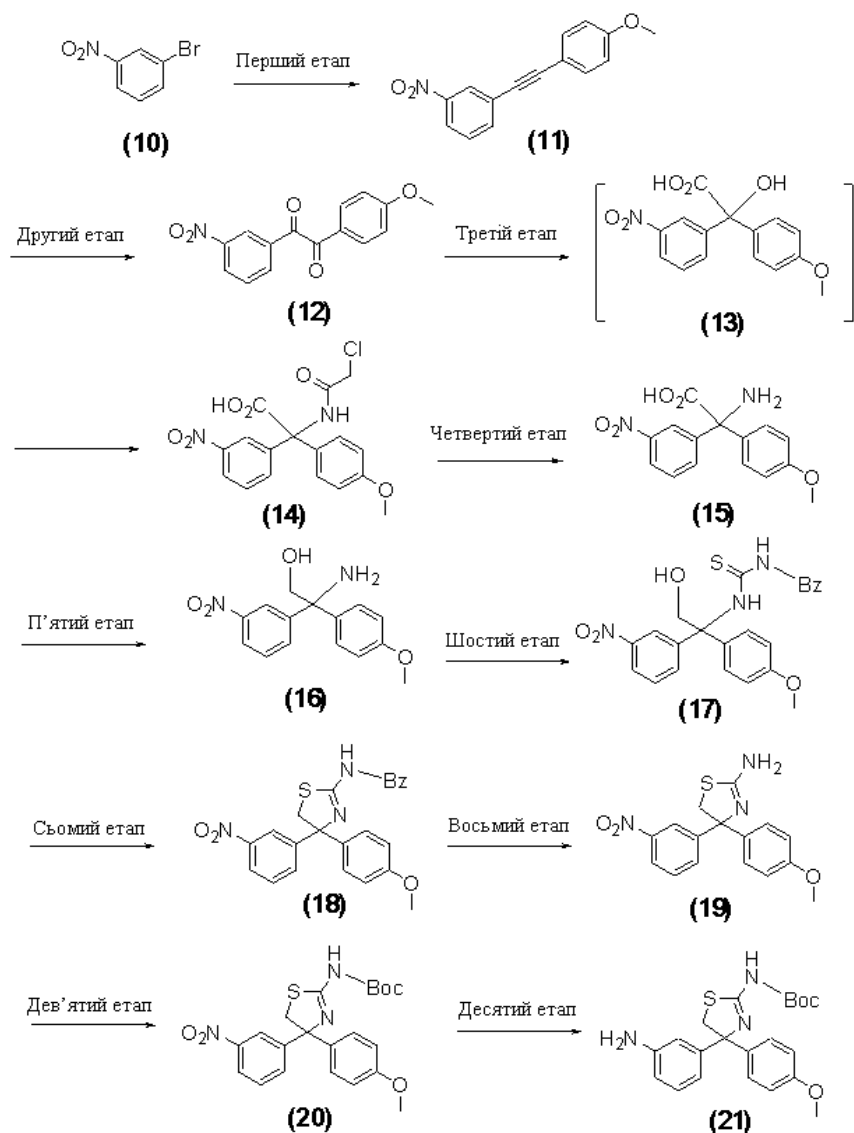
5 УФ довжина хвилі вимірювання: PDA (254 нм)

Лінійний градієнт 10 % - 100 % розчинника (0,1 % розчин ацетонітрилу, що включає мурашину кислоту) виконували впродовж 3 хвилин, та 100 % розчинник (0,1 % розчин ацетонітрилу, що включає мурашину кислоту) підтримували впродовж 0,5 хвилини.

Довідковий приклад 1

10 Синтез проміжної сполуки (21)

[Хімічна формула 27]



15 Перший етап

Сполуку (10) (7,17 г) розчинили в тетрагідрофурани (70,0 мл), 1-етиніл-4-метоксибензен (5,63 г), тетракістрифенілфосфін паладію (4,10 г), йодид міді (338 мг) та діізопропіламін (70,0 мл) додали та суміш перемішували в колбі зі зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Розчинник випарили при зниженому тиску, додали дихлорметан та видалили нерозчинні речовини. Залишок очистили колонковою хроматографією, додали дихлорметан та п-гексан та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (11) (8,99 г).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,81 (3H, s), 7,02 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,57 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,71 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,96 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,22 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,30 (1H, s).

Другий етап

Сполуку (11) (1,00 г) розчинили в диметилсульфоксиді (10,0 мл), додали йод (501 мг) та суміш нагріли до 165 °С та перемішували впродовж 2 годин. Реакційний розчинник екстрагували етилацетатом та органічний шар промили водним розчином тіосульфату натрію та дистильованою водою. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали дихлорметан та діізопропіловий ефір та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (12) (532 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,89 (3H, s), 7,16 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,91 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,98 (2H, d, J=8,8 Hz), 8,33 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,58-8,61 (2H, m).

Третій етап

Сполуку (12) (2,00 г) розчинили в етанолі (10,0 мл), додали калію гідроксид (7,87 г) та дистильовану воду (10,0 мл) та суміш перемішували в колбі зі зворотним холодильником впродовж 3 годин. Реакційний розчин екстрагували дистильованою водою та водним розчином гідроксиду калію, та водний шар промили хлороформом. Водний шар нейтралізували соляною кислотою та екстрагували в органічний шар сумішшю хлороформу та метанолу. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та при зниженому тиску для забезпечення сполуки (13) (2,02 г). До отриманої сполуки (13) (2,02 г) додали 2-хлорацетонітрил (10,1 мл), оцтову кислоту (12,8 мл) та концентровану сірчану кислоту (12,8 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційний розчин влили в крижану воду та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (14) (2,34 г).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,74 (30H, s), 4,26 (2H, dd, J=20,5, 13,1 Hz), 6,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,62 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,77 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,14 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,25 (1H, s), 9,22 (1H, s).

Четвертий етап

До сполуки (14) (2,34 г) додали тіосечовину (564 мг), етанол (12,0 мл) та оцтову кислоту (2,40 мл), та суміш нагрівали при 80 °С та перемішували впродовж ночі. Розчинник випарили при зниженому тиску, до залишку додали дистильовану воду та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (15) (4,76 г).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,75 (3H, s), 3,89 (2H, s), 6,89 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,22 (2H, br s), 7,30 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,58 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,81 (1H, d, J=8,3 Hz), 8,11 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,34 (1H, s).

П'ятий етап

Сполуку (15) (455 мг) розчинили в тетрагідрофурані (5,00 мл) та додали 0,99 моль/л комплексу боргідрид/тетрагідрофуран (10,0 мл). Після перемішування при 0 °С впродовж 1 години суміш перемішували при кімнатній температурі додаткові 3 години. До реакційного розчину додали 2 моль/л соляну кислоту (6,8 мл), розчинник концентрували та нерозчинні речовини видалили фільтрацією. Отриманий фільтрат екстрагували дистильованою водою та промили дихлорметаном. Отриманий водний шар нейтралізували соляною кислотою, екстрагували сумішшю дихлорметану та метанолу та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (16) (300 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,71 (3H, s), 3,83 (1H, d, J=9,9 Hz), 4,04 (1H, d, J=6,6 Hz), 5,10 (1H, s), 5,75 (2H, s), 6,84 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,55 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,83 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,04 (1H, d, J=7,1 Hz), 8,34 (1H, s).

Шостий етап

Сполуку (16) (300 мг) розчинили в ацетоні (3,00 мл), додали бензоїлу ізотіоціанат (187 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (17) (470 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,76 (3H, s), 4,54 (2H, s), 5,42 (1H, s), 6,94 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,34 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,53 (2H, t, J=7,8 Hz), 7,64 (2H, dd, J=13,6, 7,6 Hz), 7,86 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,98 (2H, d, J=7,3 Hz), 8,13 (1H, d, J=8,1 Hz), 8,22 (1H, s), 8,31 (2H, s), 11,20 (1H, s), 12,15 (1H, s).

Сьомий етап

Сполуку (17) (31,2 мг) розчинили в дихлорметані (1,00 мл), додали 1-хлор-2-триметилпропеніламін (0,0183 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційний розчин екстрагували дихлорметаном, органічний шар промили дистильованою водою та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (18) (15,6 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, dd, J=20,2, 11,6 Hz), 6,94 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,43 (2H, d, J=8,6 Hz), 7,49 (2H, t, J=7,5 Hz), 7,59 (1H, t, J=7,1 Hz), 7,68 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,94 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,08 (2H, d, J=7,3 Hz), 8,15 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,36 (1H, s).

Восьмий етап

Сполуку (18) (320 мг) розчинили в метанолі (3,00 мл), додали гідразину моногідрат (0,107 мл) та суміш перемішували при 40 °С впродовж 3 годин, та перемішували при кімнатній температурі додаткові 14 годин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (19) (128 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,71 (3H, s), 3,93 (2H, s), 6,78 (2H, s), 6,85 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,40 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,58 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,8 Hz), 8,32 (1H, s).

Дев'ятий етап

Сполуку (19) (120 мг) розчинили в дихлорметані (1,20 мл), додали ди-*t*-бутил дикарбонат (564 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 6 годин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (20) (105 мг).

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1,41 (9H, s), 3,72 (3H, s), 3,90 (2H, dd, J=22,7, 12,6 Hz), 6,89 (2H, d, J=7,8 Hz), 7,37 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,64 (1H, s), 7,88 (1H, d, J=6,6 Hz), 8,10 (1H, s), 8,30 (1H, d, J=9,1 Hz).

Десятий етап

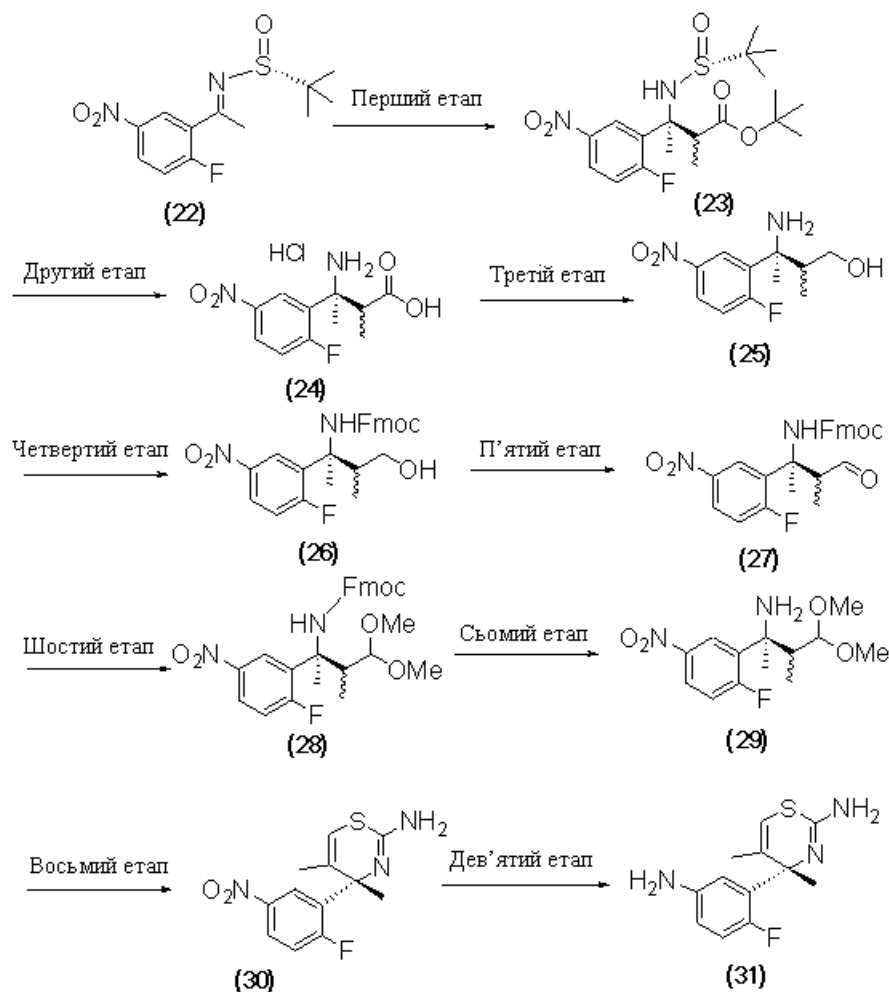
Сполуку (20) (106 мг) розчинили в метанолі, додали 10 % паладоване вугілля (52,5 мг) та суміш перемішували впродовж 5 годин під атмосферою водню. Нерозчинні речовини видалили фільтрацією з целітом та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (21) (98,7 мг).

¹H-NMR(DMSO-d₆)δ: 1,40 (9H, s), 3,70-3,73 (4H, m), 3,84 (1H, d, J=11,4 Hz), 6,85-6,89 (3H, m), 6,96-6,99 (2H, m), 7,20 (1H, t, J=7,2 Hz), 7,33 (2H, d, J=8,8 Hz).

Довідковий приклад 2

Синтез проміжної сполуки (31)

[Хімічна формула 28]



Перший етап

До перемішаного розчину 2,0 моль/л літію діізопропіламіду в нормальному гептан/етилбензол/тетрагідрофуран (16,2 мл) при -78 °С додавали по краплинах впродовж 10

хвилин розчин t-бутил пропіонату (4,73 мл) в тетрагідрофурані (10 мл). Після перемішування при -78 °C впродовж 1 години та 20 хвилин додавали розчин хлортитан триізопропоксида (12,0 г) в тетрагідрофурані (20 мл) по краплинах впродовж 40 хвилин. Після перемішування при -78 °C впродовж 1 години додавали розчин сполуки (22) (3,00 г) в тетрагідрофурані (10 мл) по краплинах впродовж 30 хвилин. Після перемішування при -78 °C впродовж 1 години суміш додали до насиченого водного розчину хлориду амонію порціями в крижаній ванні та отримані нерозчинні речовини відділили фільтрацією. Нерозчинні речовини промили етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (23) (5,00 г) як неочищеного продукту.

Другий етап

До сполуки (23) (5,00 г), отриманої на першому, етапі додали 4 моль/л розчин соляна кислота/діоксан (39 мл) та метанол (1,2 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Додали діетиловий ефір (60 мл) та осад зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (24) (2,37 г) як неочищеного продукту.

Третій етап

Сполуку (24) (2,37 г), отриману на другому етапі, суспендували в тетрагідрофурані (8 мл) та при 0 °C додали 1 моль/л розчин боргидрид/тетрагідрофуран (24 мл). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 3,5 годин суміш влили в крижану воду та додали 1 моль/л водного розчину гідроксиду натрію, щоб зробити лужною. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (25) (1,67 г) як неочищеного продукту.

Четвертий етап

До розчину сполуки (25) (1,67 г), отриманої на третьому етапі, в тетрагідрофурані (16 мл) додали воду (8 мл), гідрокарбонат натрію (1,74 г) та N-(фторенілметоксикарбонілокси)бурштинової кислоти імід (1,74 г), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та 20 хвилин з наступною екстракцією етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (26) (3,72 г) як неочищеного продукту.

П'ятий етап

До розчину сполуки (26) (3,72 г), отриманої на четвертому етапі, в диметилсульфоксиді (15 мл) додали 2-йодоксibenзойну кислоту (1,93 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та 30 хвилин. Додали воду та етилацетат, отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією, органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (27) (3,77 г) як неочищеного продукту.

Шостий етап

До розчину сполуки (27) (3,77 г), отриманої на п'ятому етапі, в метанолі (60 мл) додали метил ортоформат (38 мкл) та моногідрат p-толуолсульфонові кислоти (66 мг) та суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 30 хвилин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок розводили етилацетатом. Суміш промили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (28) (3,55 г) як неочищеного продукту.

Сьомий етап

До розчину сполуки (28) (3,55 г), отриманої на шостому етапі, в диметилформаміді (14 мл) додали піперидин (1 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Воду додали, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення діастереомерної суміші (29) (985 мг) при приблизно 2: 3, що розраховано з протонного співвідношення ¹H-NMR.

¹H-NMR (діастереомерна суміш, CDCl₃) δ: 0,80 (d, J=7,2 Hz), 1,06 (d, J=7,2 Hz), 1,48 (d, J=1,4 Hz), 1,62 (d, J=1,7 Hz), 2,40-2,60 (m), 3,17 (s), 3,21 (s), 3,36 (s), 3,41 (s), 3,72 (d, J=2,6 Hz), 4,34 (d, J=3,8 Hz), 7,11-7,20 (m), 8,10-8,19 (m), 8,59 (dd, J=6,9, 3,0 Hz), 8,71 (dd, J=6,9, 2,9 Hz).

Восьмий етап

До розчину сполуки (29) (985 мг) в ацетоні (5 мл) додали бензоїлізотіоціанат (497 мкл) при 0 °C, суміш перемішували при 0 °C впродовж 20 хвилин та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали концентровану сірчану кислоту (6 мл), суміш перемішували при 50 °C впродовж ночі, додали лід та суміш зробили лужною 28 % водним розчином амонію при перемішуванні та охолодженні льодом. Суміш екстрагували етилацетатом, промили водою та

органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (30) (968 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,77 (3H, d, $J=1,1$ Hz), 1,82 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 6,07 (1H, d, $J=1,4$ Hz), 7,15 (1H, dd, $J=10,3$, 8,9 Hz), 8,16 (1H, ddd, $J=8,9$, 4,0, 2,9 Hz), 8,30 (1H, dd, $J=6,9$, 2,9 Hz).

5 Дев'ятий етап

До розчину сполуки (30) (968 мг) в оцтовій кислоті (8 мл) та воді (1 мл) додали залізо (769 мг) та суміш перемішували при 60 °C. Суміш зробили лужною 28 % водним амонієм, отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією, фільтрат екстрагували етилацетатом та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення

10

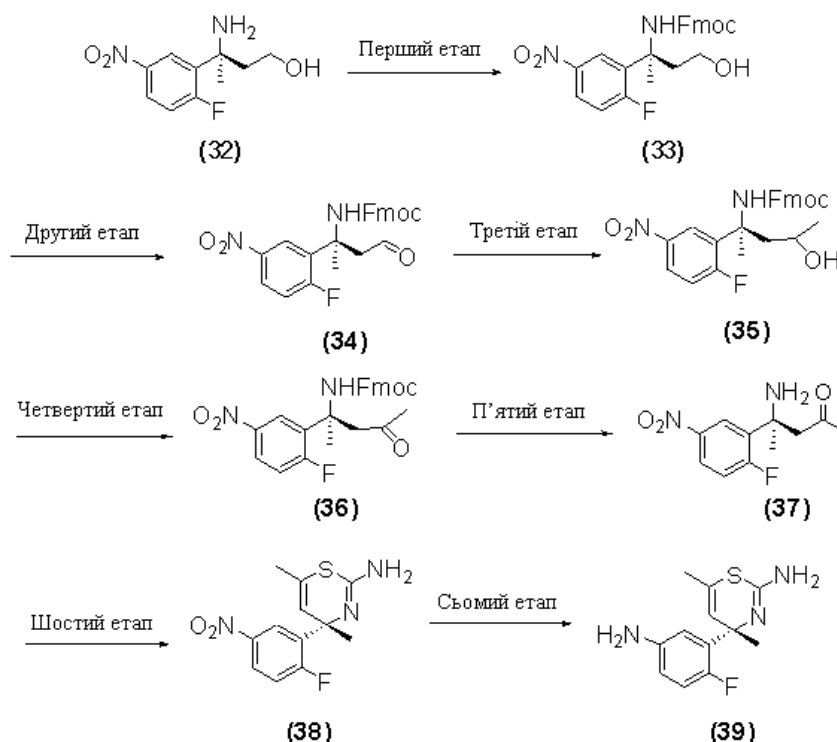
сполуки (31) (968 мг).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66 (3H, s), 1,78 (3H, d, $J=1,3$ Hz), 3,51 (2H, br), 5,94 (1H, d, $J=4,7$, 1,5 Hz), 6,51 (1H, ddd, $J=8,5$, 3,8, 2,8 Hz), 6,66 (1H, dd, $J=6,6$, 2,8 Hz), 6,79 (1H, dd, $J=11,4$, 8,5 Hz).

Довідковий приклад 3

Синтез проміжної сполуки (39)

15

[Хімічна формула 29]



Перший етап

20

До розчину сполуки (32) (5,14 г) в тетрагідрофурані (50 мл) додали воду (40 мл), гідрокарбонат натрію (7,57 г) та N-(фторенілметоксикарбонілокси)бурштинової кислоти імід (8,36 г), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (33) (11,0 г) як неочищеного продукту.

25

Другий етап

До розчину сполуки (33) (11,0 г), отриманої на першому етапі, в диметилсульфоксиді (40 мл) додали 2-йодоксибензойну кислоту (6,94 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Додали воду та етилацетат та отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією. Органічний шар промили водою, висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (34) (6,06 г).

30

МС ($M+1$) 449,00

Третій етап

До діетилового ефіру (60 мл) додали тетрахлориду титан (3,1 мл) при -78 °C та до отриманої жовтої суспензії додавали по краплинах розчин 3 моль/л метил магнію броміду в діетиловому ефірі (9,5 мл). Після того, як суміш підняли до -40 °C, розчин сполуки (34) (3,18 г) в діетиловому ефірі (15 мл) додавали по краплинах впродовж 30 хвилин. Після перемішування впродовж 2,5

35

годин додали лід та суміш нагріли до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (35) (3,4 г) як неочищеного продукту.

Четвертий етап

- 5 До розчину сполуки (35) (3,4 г), отриманої на третьому етапі, в диметилсульфоксиді (16 мл) додали 2-йодоксибензойну кислоту (1,98 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 днів. Додали воду та етилацетат та отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією. Органічний шар промили водою, висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для
- 10 забезпечення сполуки (36) (2,34 г).

МС (M+1) 463,16

П'ятий етап

- 15 До розчину сполуки (36) (2,34 г) в диметилформаміді (10 мл) додали піперидин (600 мкл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 20 хвилин. Додали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію, розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (37) (928 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (3H, s), 2,08 (3H, s), 2,93 (1H, d, $J=18$ Hz), 3,44 (1H, d, $J=18$ Hz), 7,13 (1H, dd, $J=11,0$, 8,9 Hz), 8,13 (1H, ddd, $J=8,9$, 4,0, 2,9 Hz), 8,59 (1H, dd, $J=7,2$, 2,9 Hz).

- 20 Шостий етап

- До розчину сполуки (37) (928 мг) в ацетоні (4 мл) додали бензоїлізотіоціанат (497 мкл) при 0 °C, суміш перемішували впродовж 20 хвилин та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали концентровану сірчану кислоту (6 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додали льод та суміш зробили лужною 28 % водним розчином
- 25 амонію при перемішуванні та охолодженні льодом. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водою та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску, отриманий залишок розчинили в етанолі (6 мл) та додали гідрозину моногідрат (290 мг). Після перемішування при 50 °C впродовж 2 годин додали воду, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом
- 30 магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (38) (523 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68 (3H, d, $J=1,2$ Hz), 1,99 (3H, d, $J=1,5$ Hz), 4,63 (2H, br), 5,93 (2H, dd, $J=4,7$, 1,5 Hz), 7,15 (1H, dd, $J=10,3$, 8,9 Hz), 8,11 (1H, ddd, $J=8,9$, 4,1, 2,9 Hz), 8,38 (1H, dd, $J=6,7$, 2,9 Hz).

- 35 Сьомий етап

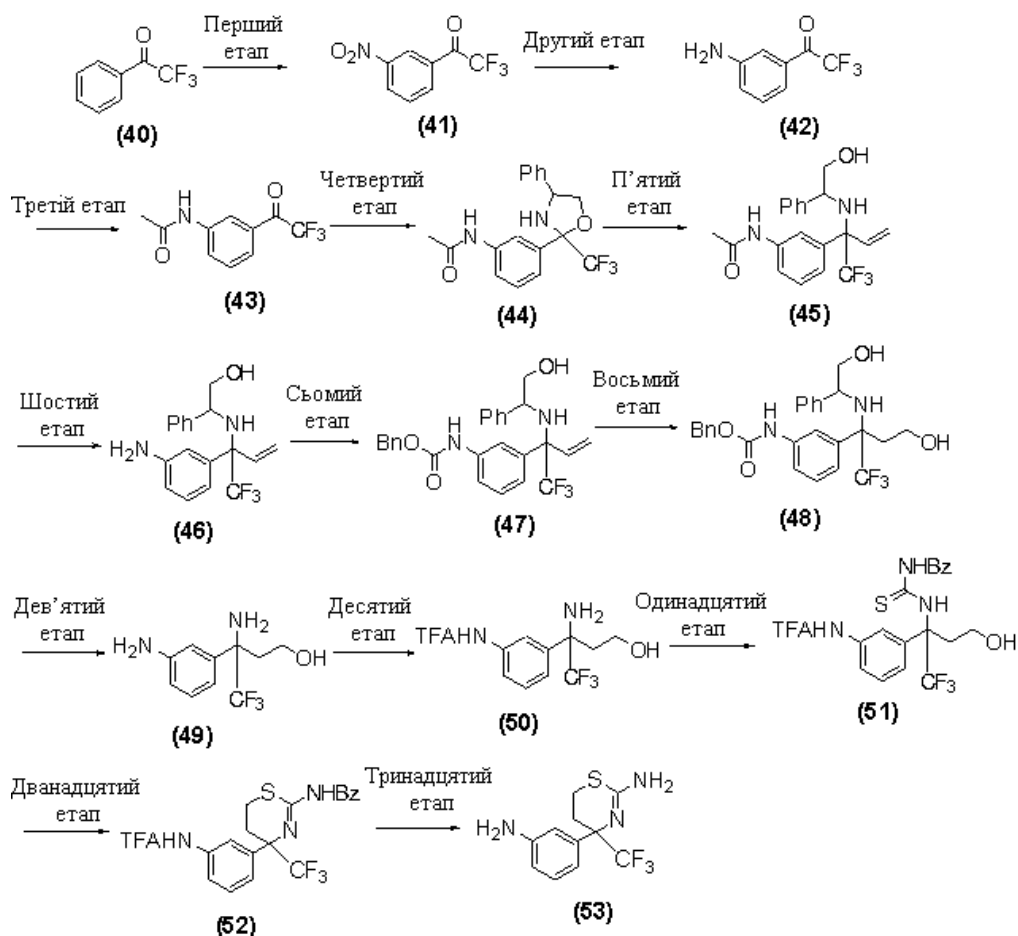
- До розчину сполуки (38) (523 мг) в оцтовій кислоті (5 мл) та воді (0,5 мл) додали залізо (415 мг), суміш перемішували при 50 °C впродовж 2 годин. Суміш зробили лужною 28 % водним амонієм, отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією та фільтрат екстрагували етилацетатом. Після того, як органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію,
- 40 розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (39) (407 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66 (3H, d, $J=1,1$ Hz), 1,96 (3H, d, $J=1,5$ Hz), 3,51 (2H, br), 5,95 (2H, dd, $J=4,7$, 1,5 Hz), 6,48 (1H, ddd, $J=8,5$, 3,6, 2,9 Hz), 6,73 (1H, dd, $J=6,7$, 2,9 Hz), 6,81 (1H, dd, $J=11,4$, 8,5 Hz).

Довідковий приклад 4

- 45 Синтез проміжної сполуки (53)

[Хімічна формула 30]



5 Перший етап

До охолодженої концентрованої сірчаної кислоти (61 мл) в крижаній ванні додали по краплинах лимонну кислоту (20 мл) для приготування реагенту. При -38°C до сполуки (40) (50 г) додали по краплинах концентровану сірчану кислоту (137 мл) з наступним розчиненням. До цього розчину додавали по краплинах попередньо приготований реагент при -25°C протягом 1 години. Тому внутрішню температуру підтримували від -15°C до -20°C . Після перемішування впродовж 1 години реакційний розчин додали до крижаної води, енергійно перемішували впродовж 40 хвилин при охолодженні льодом та суміш екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар промили водою, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (41) (72,3 г).

$^1\text{H-NMR}$ (суміш з гідратним тілом, CDCl_3) δ : 8,81 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 8,44 (1,5H, s), 8,33 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,20 (1,5H, d, $J=6,8$ Hz), 7,93 (1,5H, d, $J=7,8$ Hz), 7,77 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,56 (1,5H, t, $J=16,8$ Hz).

Другий етап

Сполуку (41) (10 г) розчинили в метанолі (200 мл), додали залізо (15 г) та по краплинах додали концентровану соляну кислоту (23 мл) при охолодженні льодом. Після перемішування впродовж 5 годин отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією через целіт та до отриманого фільтрату додали 4 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (69 мл) при охолодженні льодом. Після того, як суміш відфільтрували через целіт фільтрат екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (42) (8,63 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,43 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,32-7,28 (2H, m), 6,99 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 3,93 (2H, br s).

Третій етап

Сполуку (42) (37,2 г) розчинили в етилацетаті (200 мл), додали оцтовий ангідрид (19,5 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали ізопропіловий ефір, отриману тверду речовину зібрали

5 фільтрацією та промили ізопропіловим ефіром для забезпечення сполуки (43) (15,8 г). Додатково до отриманого фільтрату додали воду та етилацетат та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (43) (10,5 г).

10 ¹H-NMR (суміш з гідратною сполукою, DMSO-d₆) δ: 10,33 (1H, s), 10,01 (0,7H, s), 8,41 (1H, s), 7,97 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,78 (0,7H, s), 7,73-7,70 (1,7H, m), 7,59 (1H, t, J=8,0 Hz), 7,52 (1,4H, s), 7,32-7,27 (1,4H, m), 2,08 (3H, s), 2,04 (2,1H, s).

Четвертий етап

15 Сполуку (43) (2,0 г) розчинили в толуолі (100 мл), додали 2-аміно-2-фенілетанол (1,2 г) та піридинію пара-толуолсульфонат (0,22 г) та суміш нагрівали при 130 °C в посудині, оснащений апаратом Діна-Старка для дегідратації. Суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 10 годин, охолодили до кімнатної температури, додали водний розчин бікарбонату натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином

20 хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з аміносилікагелем для забезпечення сполуки (44) (1,8 г).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 10,07 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,73 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,38-7,27 (7H, m), 4,68-4,61 (1H, m), 4,52 (1H, t, J=7,1 Hz), 4,08 (1H, d, J=8,8 Hz), 3,59 (1H, t, J=8,3 Hz), 2,04 (3H, s).

П'ятий етап

25 До тетравінілолова (10 мл) додали по краплинах бутіллітій (42,2 мл: 2,6 моль/л) під струменем азоту, пентан додали до отриманої білої твердої речовини, супернатант віддекантували та розчинили в THF (25 мл). З іншого боку, сполуку (44) (3,2 г) розчинили в THF (32 мл) та попередньо приготований розчин вініллітію (22,1 мл) додали по краплинах при -78 °C. Після перемішування впродовж 1,5 годин суміш додали до насиченого водного розчину хлориду

30 амонію, охолодженого льодом, та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з аміносилікагелем для забезпечення сполуки (45) (1,7 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 7,88 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,39-7,37 (1H, m), 7,24-7,19 (7H, m), 5,74 (1H, dd, J=17,7, 11,1 Hz), 5,23 (2H, dd, J=17,7, 11,1 Hz), 3,97-3,95 (1H, m), 3,68-3,66 (1H, m), 3,47-3,45 (1H, m), 3,25-3,23 (1H, m), 2,86-2,84 (1H, m), 2,10 (3H, s).

Шостий етап

40 Сполуку (45) (1,1 г) розчинили в етанолі (11 мл), додали соляну кислоту (5,5 мл: 6 моль/л), суміш перемішували при 90 °C впродовж 5 годин та додали натрію гідроксид (8,7 мл: 4 моль/л). Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та при зниженому тиску випарили розчинник. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення неочищеного продукту (46) (728 мг).

Сьомий етап

45 Сполуку (46) (728 мг) розчинили в дихлорметані (7 мл), та діізопропілетиламін (0,42 мл) та бензилхлорформат (0,308 мл) додали при охолодженні льодом під струменем азоту. Після перемішування впродовж 1 години додали при охолодженні льодом насичений водний розчин хлориду амонію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним насиченим розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник

50 випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (47) (839 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,79 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,48-7,14 (13H, m), 5,80 (1H, dd, J=18,1, 11,2 Hz), 5,42-5,38 (2H, dd, J=18,1, 11,2 Hz), 5,15 (2H, s), 5,08 (1H, s), 3,89-3,87 (1H, m), 3,35-3,25 (2H, m), 3,03-3,00 (1H, m).

Восьмий етап

55 Сполуку (47) (4,8 г) розчинили в THF (тетрагідрофуран) (48 мл), боргідрід/диметилсульфідний комплекс (15,3 мл: 2 моль/л) додали при охолодженні льодом під струменем азоту та суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 30 хвилин. Суміш нагріли до кімнатної температури та перемішували впродовж 30 хвилин. Далі суміш нагріли до

60 40 °C, перемішували впродовж 2,5 годин та охолодили льодом. Після того, як воду (4,8 мл)

додали до реакційного розчину, додали водний розчин гідроксиду натрію (25,5 мл: 4 моль/л) та водний пероксид водню (10,4 мл: 30 %). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж ночі суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при

5 зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (48) (1,7 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 9,77 (1H, s), 7,81 (1H, s), 7,49-7,12 (13H, m), 5,16 (2H, s), 4,98-4,96 (1H, m), 4,52-4,49 (1H, m), 3,86-3,84 (1H, m), 3,37-3,18 (4H, m), 2,90-2,87 (1H, m), 2,28-2,25 (1H, m), 2,12-2,10 (1H, m).

10 Дев'ятий етап

Сполуку (48) (50 мг) розчинили в метанолі (0,5 мл), додали 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (28 мг: 50 % вологи) та суміш перемішували впродовж 8 годин під струменем водню. Розчинник фільтрату, отриманого фільтрацією целітом, випарили для забезпечення неочищеного продукту (49) (33 мг).

15 Десятий етап

Сполуку (49) (24 мг) розчинили в THF (0,5 мл), трифтороцтовий ангідрид (0,029 мл) додали при охолодженні льодом, суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5,5 годин та додали водний розчин гідрокарбонату натрію. Далі, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію, та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (50) (12 мг).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 8,53 (1H, s), 7,76 (1H, s), 7,68 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,45 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,40 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 3,61-3,58 (1H, m), 3,46-3,39 (1H, m), 2,22 (2H, t, $J=5,2$ Hz).

Одинадцятий етап

25 Сполуку (50) (68 мг) розчинили в ацетоні (1 мл) та при охолодженні льодом додали бензоїлізотіоціанат (0,043 мл). Після перемішування впродовж 15 хвилин суміш нагріли до кімнатної температури, перемішували впродовж 2,5 годин та далі перемішували при 40 °C впродовж 4 годин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією з силікагелем для забезпечення сполуки (51) (80 мг).

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 12,40 (1H, s), 11,69 (1H, s), 11,30 (1H, s), 8,03-8,01 (2H, m), 7,84-7,81 (2H, m), 7,68-7,66 (1H, m), 7,56-7,54 (2H, m), 7,45-7,43 (1H, m), 7,34-7,33 (1H, m), 4,81-4,79 (1H, m), 3,73-3,62 (2H, m), 3,48-3,45 (1H, m), 2,67-2,65 (1H, m).

Дванадцятий етап

35 Сполуку (51) (80 мг) розчинили в дихлорметані (2 мл) та під струменем азоту додали 1-хлор-2-триметилпропеніламін (0,043 мл). Після того, як суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, додали водний розчин гідрокарбонату натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили тонкошаровою хроматографією з силікагелем для забезпечення

40 сполуки (52) (58 мг). $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 11,42 (1H, s), 11,23 (1H, s), 8,01 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 7,84-7,81 (2H, m), 7,70-7,46 (5H, m), 3,10-2,99 (1H, m), 2,92-2,82 (1H, m), 2,65-2,59 (1H, m), 2,12-2,05 (1H, m).

Тринадцятий етап

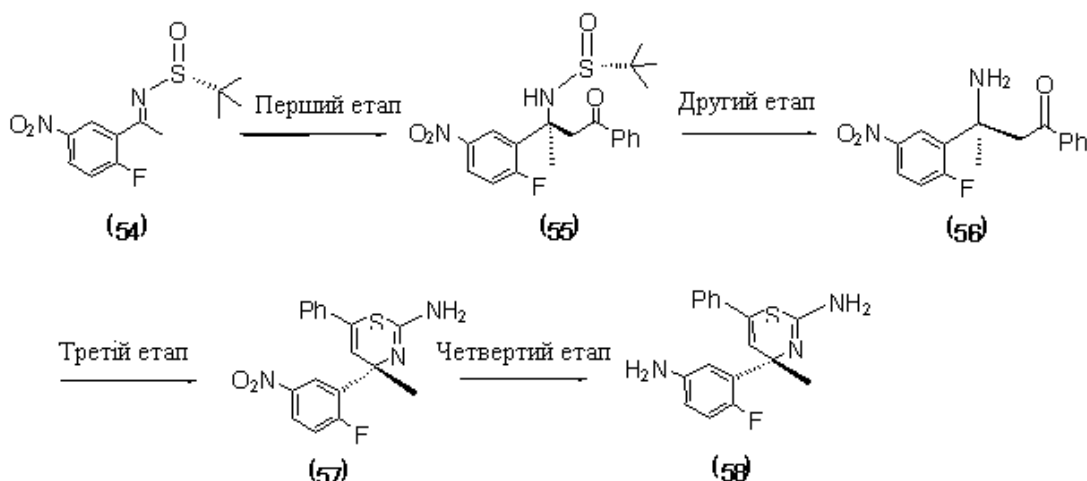
45 Сполуку (52) (57 мг) розчинили в етанолі (1 мл) та додали 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,6 мл). Після нагрівання та перемішування при 70 °C впродовж 7,5 годин суміш охолодили до кімнатної температури та екстрагували етилацетатом. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (53) (7,7 мг).

50 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 7,01 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 6,67 (1H, s), 6,59 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,51 (1H, d, $J=7,8$ Hz), 6,29 (2H, s), 5,07 (2H, s), 2,90 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 2,59-2,49 (2H, m), 1,74 (1H, t, $J=13,4$ Hz).

Довідковий приклад 5

Синтез проміжної сполуки (58)

[Хімічна формула 31]



5 Перший етап

До розчину 0,5 моль/л калію гексаметилдисилазиду в толуолі (7,3 мл) додали тетрагідрофуран (30 мл) та ацетофенон (407 мкл) повільно додавали по краплинах при перемішуванні при -78°C . Після перемішування при -78°C впродовж 1 години додали по краплинах розчин сполуки (54) (500 мг) в тетрагідрофурани (3 мл). Після перемішування суміші при -78°C впродовж 1 години додали насичений водний розчин хлориду амонію та суміш нагріли до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (55) (380 мг) як діастереомерної суміші.

15 Другий етап

До суміші сполуки (55) (380 мг), отриманої на першому етапі, додали 4 моль/л розчин соляна кислота/діоксан (1,8 мл) та метанол (45 мкл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1,5 години. Додали діетиловий ефір та воду, водний шар зробили лужним 28 % водним амонієм та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (56) (181 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62 (3H, s, $J=1,7$ Hz), 3,43 (1H, d, $J=18,8$ Hz), 4,02 (1H, d, $J=18,8$ Hz), 7,08 (1H, dd, $J=11,1$, 9,0 Hz), 7,41-7,59 (3H, m), 7,85-7,90 (2H, m), 8,11 (1H, ddd, $J=9,0$, 4,0, 2,8 Hz), 8,69 (1H, dd, $J=7,2$, 2,8 Hz).

25 Третій етап

До розчину сполуки (56) (181 мг) в ацетоні (1,5 мл) додали бензоїлізотіоціанат (81 мкл) при 0°C , суміш перемішували при 0°C впродовж 30 хвилин та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали концентровану сірчану кислоту (1,1 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, додали воду (500 мкл) та суміш перемішували при 50°C впродовж 6 годин. Суміш зробили лужною 28 % водним розчином амонію під час перемішування при охолодженні льодом. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водою та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (57) (112 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,81 (3H, d, $J=0,9$ Hz), 4,80 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J=10,5$, 8,9 Hz), 7,34-7,49 (5H, m), 8,13 (1H, ddd, $J=8,9$, 4,0, 3,0 Hz), 8,45 (1H, dd, $J=6,8$, 3,0 Hz).

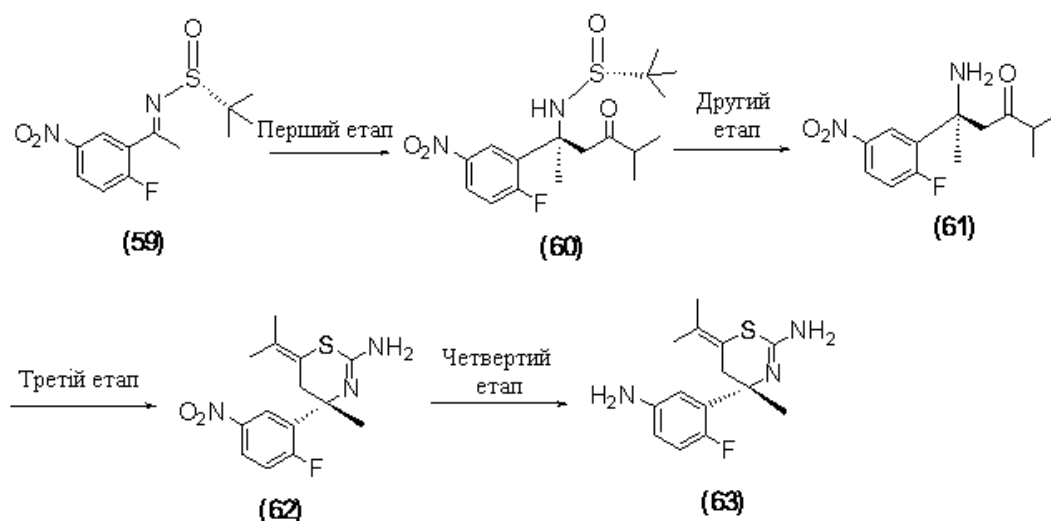
35 Четвертий етап

До розчину сполуки (57) (112 мг) в оцтовій кислоті (1 мл) та воді (0,1 мл) додали залізо (91 мг) та суміш перемішували при 50°C впродовж 2,5 годин. Отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією, фільтрат зробили лужним 28 % водним амонієм, екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (58) (98,7 мг) як неочищеного продукту.

45 Довідковий приклад 6

Синтез проміжної сполуки (63)

[Хімічна формула 32]



5 Перший етап

До розчину 0,5 моль/л калію гексаметилдисилазиду в толуолі (8 мл) додали діетиловий ефір (30 мл) та повільно додали по краплинах 3-метил-2-бутанон (376 мкл) при перемішуванні при -78 °С. Після перемішування при -78 °С впродовж 1 години по краплинах додали розчин сполуки (59) (500 мг) в діетиловому ефірі (8 мл). Після перемішування при -78 °С впродовж 1,5 години додали насичений водний розчин хлориду амонію та суміш нагріли до кімнатної температури. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (60) (307 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,02 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,06 (3H, d, J=6,9 Hz), 1,34 (9H, s), 1,77 (3H, s), 2,55 (1H, септет, J=6,9 Hz), 3,41 (1H, d, J=18,8 Hz), 3,72 (1H, d, J=18,8 Hz), 5,46 (1H, s), 7,12 (1H, dd, J=11,3, 8,9 Hz), 8,13 (1H, ddd, J=8,9, 4,0, 2,8 Hz), 8,56 (1H, dd, J=6,9, 2,8 Hz).

Другий етап

До сполуки (60) (307 мг), отриманої на першому етапі, додали 4 моль/л розчин соляна кислота/діоксан (1,65 мл) та метанол (40 мкл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додали діетиловий ефір та воду, водний шар зробили лужним 28 % водним амонієм та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (61) (209 мг).

Третій етап

До розчину сполуки (61) (209 мг) в ацетоні (1 мл) додали бензоїлізотіоціанат (105 мкл) при 0 °С, суміш перемішували при 0 °С впродовж 30 хвилин та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали концентровану сірчану кислоту (1,6 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі та суміш зробили лужною 28 % водним розчином амонію під час перемішування при охолодженні льодом. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водою та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок очистили колонковою хроматографією для забезпечення сполуки (62) (96 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,57 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,70 (1H, d, J=14,2 Hz), 2,87 (1H, d, J=14,2 Hz), 4,80 (2H, s), 6,46 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J=11,0, 8,9 Hz), 8,12 (1H, ddd, J=8,9, 4,0, 3,0 Hz), 8,44 (1H, dd, J=6,9, 3,0 Hz).

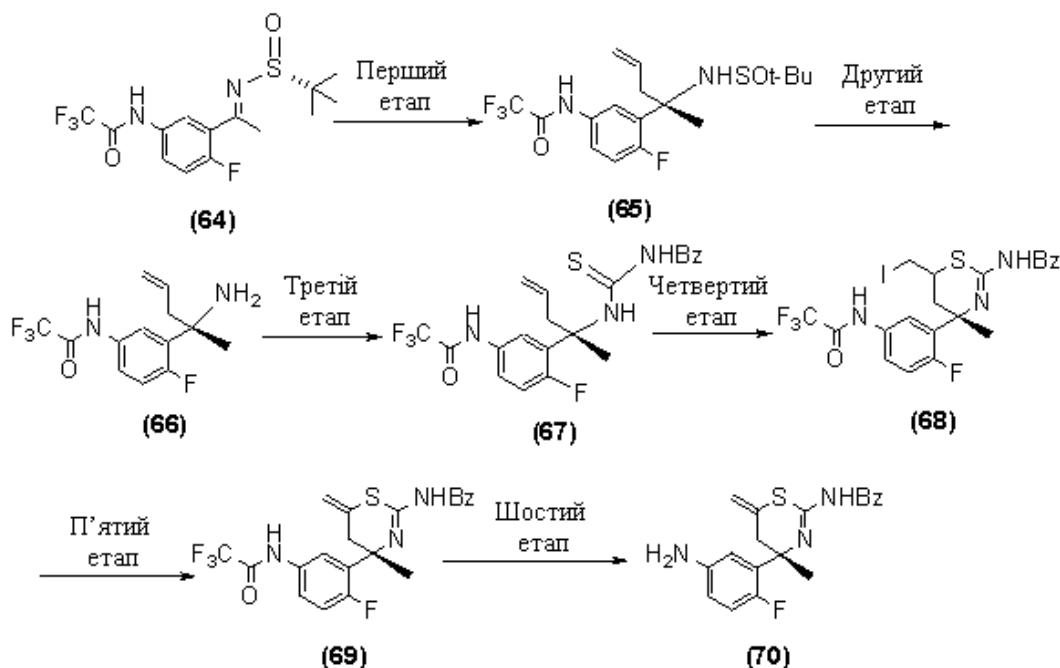
Четвертий етап

До розчину сполуки (62) (96 мг) в оцтовій кислоті (1 мл) та воді (0,1 мл) додали залізо (87 мг) та суміш перемішували при 50 °С впродовж 2 годин. Суміш зробили лужною 28 % водним амонієм, отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією. Фільтрат екстрагували етилацетатом та висушили над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (63) (78,3 мг) як неочищеного продукту.

Довідковий приклад 7

Синтез проміжної сполуки (70)

[Хімічна формула 33]



5 Перший етап

Сполуку (64) (12 г) розчинили в тетрагідрофурані (240 мл) та 1 моль/л розчин алілмагнію бромід/ефір додавали по краплинах при -78°C впродовж 1 години при перемішуванні. Після подальшого перемішування при -78°C впродовж 1 години суміш перенесли до насиченого водного розчину хлориду амонію, екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видалили фільтрацією, розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (65) (9,7 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21 (9H, s), 1,68 (3H, s), 2,79 (1H, dd, $J=13,4$, 7,3 Hz), 2,92 (1H, dd, $J=13,4$, 6,8 Hz), 4,16 (1H, s), 5,10 (1H, d, $J=9,6$ Hz), 5,13 (1H, d, $J=17,2$ Hz), 5,52-5,66 (1H, m), 6,95 (1H, dd, $J=10,6$, 10,1 Hz), 7,55-7,62 (1H, m), 7,67-7,72 (1H, m), 9,96 (1H, s).

Другий етап

Сполуку (65) (3,99 г) розчинили в етанолі (20 мл), 1 моль/л розчин соляна кислота-етанол додали при кімнатній температурі при перемішуванні та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Розчинник випарили при зниженому тиску, залишок розводили етилацетатом та суміш екстрагували 2 моль/л соляною кислотою. Отриманий водний шар зробили основним за допомогою карбонату калію ($\text{pH}=8-9$), суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Неорганічну речовину видалили фільтрацією та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (66). Загальну кількість цього використали в наступній реакції без очищення.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (3H, s), 1,75-1,89 (2H, br), 2,47 (1H, dd, $J=13,1$, 8,1 Hz), 2,76 (1H, dd, $J=13,1$, 7,1 Hz), 5,03-5,11 (2H, m), 5,46-5,58 (1H, m), 7,01-7,08 (1H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 8,25-8,36 (1H, br).

Третій етап

Отриману сполуку (66) розчинили в метиленхлориді (20 мл) та по краплинах додали бензоїлізотіоціанат (1,43 мл) під час перемішування при охолодженні льодом. Суміш перемішували впродовж 5 хвилин при охолодженні льодом та перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (67) (4,34 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2,00 (3H, s), 2,73 (1H, dd, $J=13,1$, 6,6 Hz), 3,18 (1H, dd, $J=13,1$, 7,6 Hz), 5,24 (1H, d, $J=10,6$ Hz), 5,29 (1H, $J=17,2$ Hz), 5,67-5,79 (1H, m), 6,99-7,07 (1H, dd, $J=10,4$, 10,4 Hz), 7,45-7,53 (3H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 7,83 (2H, d $J=7,07$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,86 (1H, s), 11,36 (1H, s).

Четвертий етап

Сполуку (67) (4,34 г) розчинили в метиленхлориді (220 мл), йод (3,64 г) додали за один раз під час перемішування при охолодженні льодом та суміш далі перемішували впродовж 30

хвилин при охолодженні льодом. Після розведення водою йод, що залишився, відновили гіпосульфідом натрію, водний шар нейтралізували (pH=8) гідрокарбонатом натрію. Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над сульфатом натрію. Неорганічну речовину видалили фільтрацією та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення

5 сполуки (68). Загальну кількість її використали в наступній реакції без очищення.

П'ятий етап

Сполуку (68) розчинили в тетрагідрофурані (130 мл), додали піролідін (4 мл), суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над сульфатом натрію. Неорганічну

10 речовину видалили фільтрацією та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (69) (3,44 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,71 (3H, s), 2,71 (1H, d, J=14,1 Hz), 3,39 (1H, d, J=14,1 Hz), 5,01 (1H, s), 5,09 (1H, s), 7,10 (1H, dd, J=10,6, 10,1 Hz), 7,31-7,40 (4H, m), 7,47 (1H, t, J=7,0 Hz), 8,05 (2H, d, J=7,6 Hz), 8,08-8,13 (1H, m).

Шостий етап

15 Сполуку (69) (459 мг) розчинили в етанолі (9,2 мл), додали гідазину моногідрат (0,986 мл) та суміш перемішували при 50 °C впродовж 4,5 годин. Додали воду, суміш екстрагували хлороформом та органічний шар висушили над сульфатом натрію. Неорганічну речовину

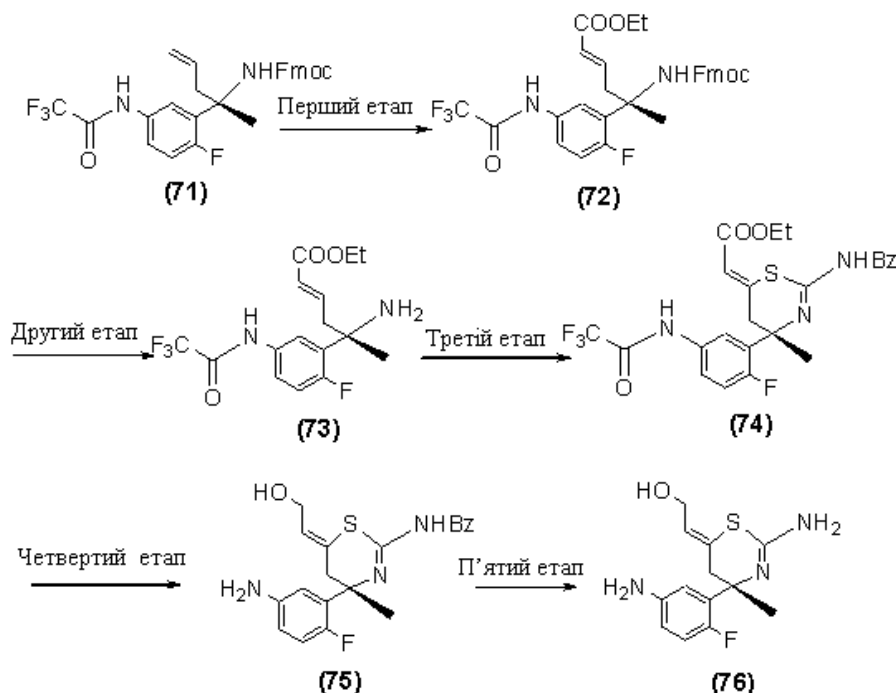
20 видалили фільтрацією та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (70) (158 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,54(3H, s), 2,53 (1H, d, J=13,6 Hz), 2,89 (1H, d, J=13,6 Hz), 4,97 (1H, s), 5,09 (1H, s), 6,45-6,51 (1H, m), 6,73-6,84 (2H, m).

Довідковий приклад 8

Синтез проміжної сполуки (76)

25 [Хімічна формула 34]



Перший етап

30 Сполуку (71) (8,00 г) розчинили в метилехлориді (20 мл), додали етилакрилат (40 мл) та каталізатор Грабса другого покоління (0,412 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин під атмосферою азоту. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (72) (8,34 г).

35 ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=6,6 Hz), 1,53-1,78 (3H, br), 2,72-2,92 (1H, br), 3,14-3,38 (1H, br), 4,23 (2H, q, J=6,6 Hz), 4,25-4,50 (2H, br), 5,44-5,67 (1H, br), 5,82-5,98 (1H, br), 6,73-6,93 (1H, br), 6,97 (1H, dd, J=9,6, 9,6 Hz), 7,19-7,85 (11H, m), 8,67-8,82 (1H, br).

Другий етап

Сполуку (72) (8,32 г) розчинили в N, N-диметилформаміді, додали піперидин (0,125 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. До реакційного розчину

додали воду, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (73) (4,81 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,26 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,55 (3H, s), 1,65-1,88 (2H, br), 2,66 (1H, dd, J=14,1, 8,1 Hz), 2,89 (1H, dd, J=14,1, 8,1 Hz), 4,15 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,86 (1H, d, J=15,2 Hz), 6,69 (1H, ddd, J=15,2, 8,1, 8,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J=10,1, 8,1 Hz), 7,56-7,64 (2H, m), 8,14-8,26 (1H, br).

Третій етап

Сполуку (73) (0,950 г) розчинили в метиленхлориді (14 мл), впродовж 10 хвилин по краплинах додавали бензоїлізотіоціанат (0,370 мл) при охолодженні льодом та суміш перемішували впродовж 30 хвилин при охолодженні льодом. Потім за один раз додали йод (0,732 г) при охолодженні льодом та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Суміш знову охолодили льодом та протягом 5 хвилин по краплинах додавали розчин 1,8-біцикло[5,4,0]ундец-7-ену (1,581 мл), розчинений в метиленхлориді (10 мл). Суміш нагріли до кімнатної температури та суміш перемішували впродовж 4 годин. Реакційний розчин розводили етилацетатом та водою, додали сульфат натрію, суміш нейтралізували гідрокарбонатом натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (74) (0,939 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,22 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,73 (3H, s), 2,93 (1H, d, J=14,7 Hz), 3,58 (1H, d, J=14,7 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,1 Hz), 5,83 (1H, s), 7,14 (1H, dd, J=11,1, 9,1 Hz), 7,31-7,45 (3H, m), 7,58 (1H, t, J=7,1 Hz), 8,00 (2H, d, J=7,1 Hz), 8,10-8,16 (1H, m), 9,62-9,76 (1H, br).

Четвертий етап

Сполуку (74) (0,700 мг) розчинили в толуолі та внутрішню температуру підтримували нижче - 50 °C. Впродовж 5 хвилин додавали по краплинах 1 моль/л розчин діізобутилалюмінію гідриду в толуолі, суміш охолодили в бані з сухого льоду та ацетону та далі перемішували впродовж 30 хвилин. Після гасіння метанолом суміш нагріли до кімнатної температури, фільтрували та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (75) (0,183 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,52-1,98 (1H, br), 1,78 (3H, s), 2,75 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,40 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,44-3,87 (2H, br), 4,07 (1H, dd, J=13,1, 5,1 Hz), 4,14 (1H, dd, J=13,1, 3,5 Hz), 5,63 (1H, dd, J=5,1, 3,5 Hz), 6,46-6,59 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J=11,1, 9,1 Hz), 7,46 (2H, dd, J=7,1, 7,1 Hz), 7,53 (1H, t, J=7,1 Hz), 8,25 (2H, d, J=7,1 Hz).

П'ятий етап

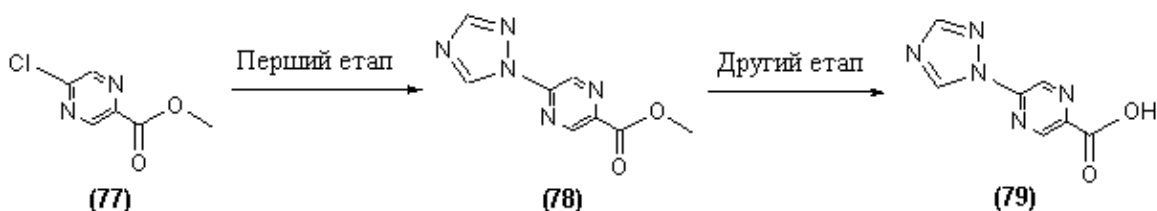
Сполуку (75) (60,4 мг) розчинили в етанолі (600 мкл), додали гідразину моногідрат (38 мкл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Реакційний розчин розводили насиченим водним розчином хлориду натрію, екстрагували хлороформом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (76) як суміші з бензоїлгідрaziном. Сполуку (76) використали в наступній реакції без очищення.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,45 (3H, s), 2,41 (1H, d, J=14,2 Hz), 2,82 (1H, d, J=14,2 Hz), 3,29-3,80 (4H, br), 3,98 (2H, d, J=6,6 Hz), 5,49 (1H, m), 6,36-6,41 (1H, m), 6,60-6,65 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J=12,1, 9,1 Hz).

Довідковий приклад 9

Синтез проміжної сполуки (79)

[Хімічна формула 35]



Перший етап

Сполуку (77) (500 мг) розчинили в диметилацетаміді (7,5 мл), додали карбонат калію (440 мг) та 1H-1,2,4-триазол (200 мг) та суміш перемішували при 130 °C впродовж 10 хвилин під мікрохвильовим випромінюванням. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили

над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок промили діізопропіловим спиртом для забезпечення сполуки (78) (451 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,96 (3H, s), 8,48 (1H, s), 9,16 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 9,29 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 9,56 (1H, s).

5 Другий етап

Сполуку (78) (50 мг) розчинили в тетрагідрофурані (1 мл) та метанолі (1 мл), додали 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,12 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Додали 2 моль/л соляну кислоту (0,12 мл), розчинник випарили при зниженому тиску та до залишку додали хлороформ для забезпечення сполуки (79) (27 мг) (що містить хлорид натрію) фільтрацією.

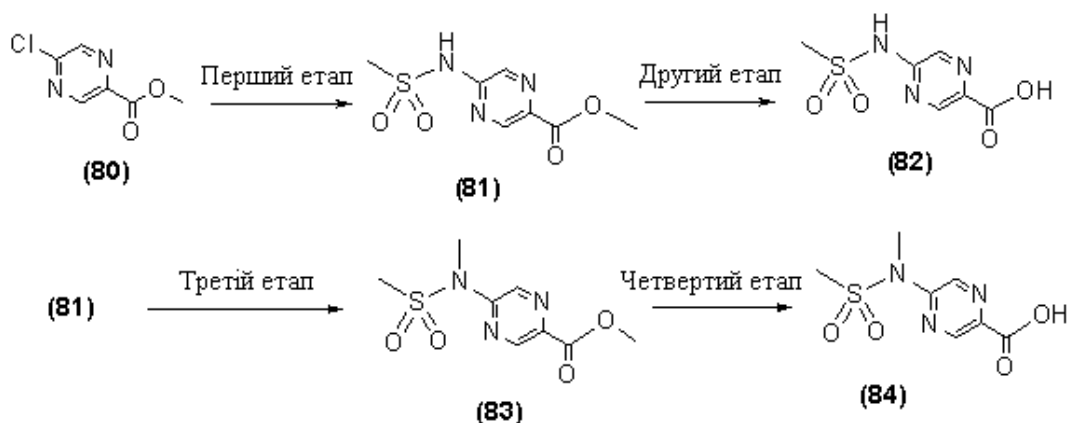
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,48 (1H, s), 9,13 (1H, s), 9,27 (1H, s), 9,55 (1H, s), 14,18 (1H, s).

Довідковий приклад 10

Синтез проміжної сполуки (84)

[Хімічна формула 36]

15



Перший етап

Сполуку (80) (1,0 г) розчинили в диметилсульфоксиді (10 мл), додали метансульфонамід (0,66 г) та карбонат калію (1,6 г) та суміш перемішували при 120 °C впродовж 1 години. Додавали 0,2 моль/л соляну кислоту для доведення рН до 4 та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та насиченим водним розчином хлориду натрію по черзі, органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок промили діетиловим ефіром для забезпечення сполуки (81) (1,1 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,40 (3H, s), 3,88 (3H, s), 8,35 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 8,90 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 11,68 (1H, s).

Другий етап

Сполуку (81) (200 мг) розчинили в тетрагідрофурані (4 мл) та метанолі (4 мл), додали 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (1,3 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Додали 2 моль/л соляну кислоту (1,3 мл) та органічний розчинник випарили при зниженому тиску. Додали воду та залишок зібрали фільтрацією, та промили тетрагідрофураном для забезпечення сполуки (82) (161 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,39 (3H, s), 8,34 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,87 (1H, d, $J=1,0$ Hz), 11,62 (1H, s), 13,35 (1H, s).

Третій етап

Сполуку (81) (300 мг) та карбонат калію (197 мг) розчинили в диметилформаміді (3 мл), додали метилйодид (203 мг) та суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 годин. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водою та насиченим водним розчином хлориду натрію. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (83) (162 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 3,39 (3H, s), 3,42 (3H, s), 3,91 (3H, s), 8,87 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 8,99 (1H, d, $J=1,5$ Hz).

Четвертий етап

Сполуку (83) (153 мг) розчинили в тетрагідрофурані (3 мл) та метанолі (3 мл), додали 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,31 мл) та суміш перемішували при кімнатній

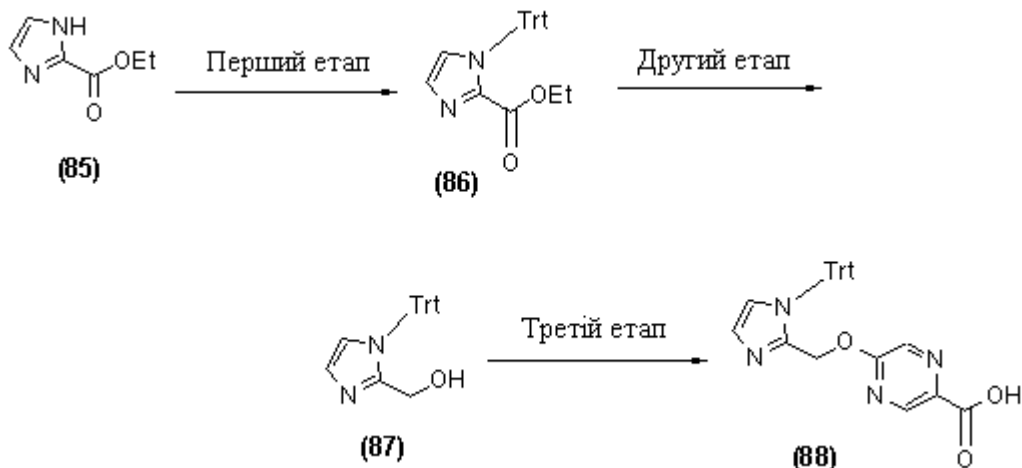
температурі впродовж 1 години. Додали 2 моль/л соляну кислоту (0,31 мл), органічний розчинник випарили при зниженому тиску та додали воду. Залишок зібрали фільтрацією та промили водою для забезпечення сполуки (84) (121 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 3,37 (3H, s), 3,41 (3H, s), 8,85 (1H, d, J=1,0 Hz), 8,97 (1H, d, J=1,5 Hz), 13,53 (1H, s).

Довідковий приклад 11

Синтез проміжної сполуки (88)

[Хімічна формула 37]



Перший етап

Сполуку (85) (2,50 г) розчинили в піридині (25 мл), додали тритилхлорид (5,47 г) та диметиламінопіридин (2,40 г), суміш перемішували при 100 °C впродовж 22 годин. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (86) (2,81 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,94 (3H, t, J=7,1 Hz), 3,82 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,97 (1H, d, J=1,0 Hz), 7,12 (7H, m), 7,28-7,30 (9H, m).

Другий етап

До охолодженого льодом та перемішаного тетрагідрофурану (25 мл) додали алюміній літій гідрид (333 мг) та по краплинах додали розчин сполуки (86) (2,80 г) в тетрагідрофурані (40 мл). Після реакції при кімнатній температурі впродовж 1 години воду (0,35 мл), 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,35 мл) та воду (1,05 мл) додали під час перемішування при охолодженні льодом та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Отримані нерозчинні речовини видалили через целіт та нерозчинні речовини на целіті промили гарячим хлороформом та метанолом. Ці промивальні розчини випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (87) (960 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,09 (1H, s), 3,65 (2H, d, J=3,5 Hz), 6,80 (1H, s), 7,00 (1H, s), 7,11 (6H, m), 7,34 (9H, m).

Третій етап

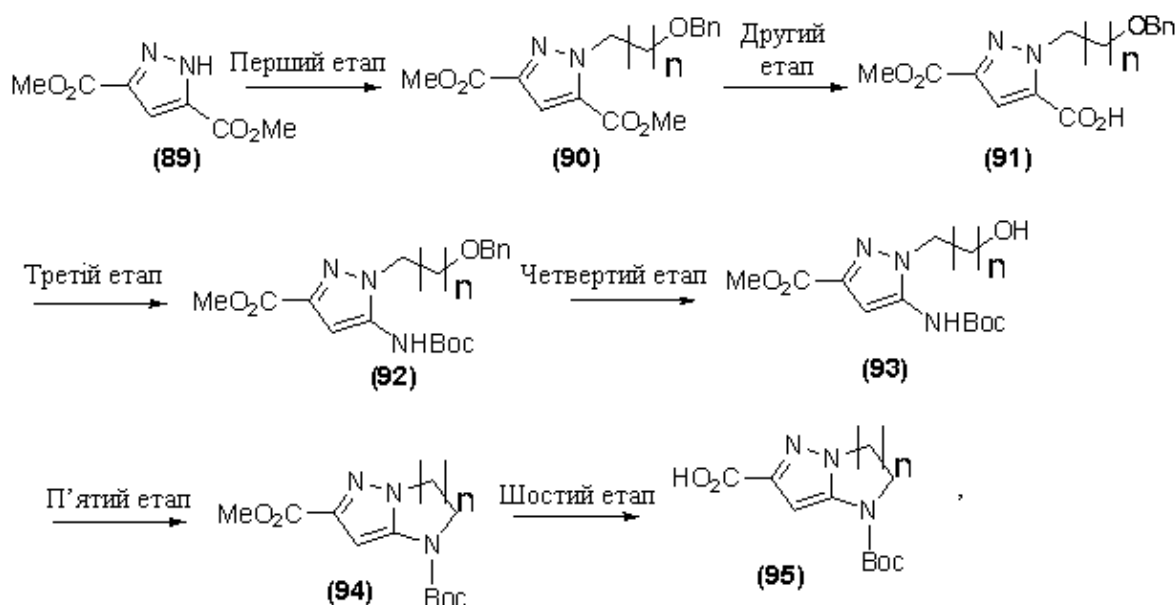
Сполуку (87) (681 мг) та 5-хлорпіразин-2-карбоксильну кислоту (317 мг) розчинили в DMF (20 мл), гідрид натрію (240 мг) додали під час перемішування при охолодженні льодом та суміш перемішували при 75 °C впродовж 3 годин. Після реакції додали насичений водний розчин хлориду амонію (50 мл) та реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. До залишку додали гарячий етанол, суміш екстрагували та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (88) (497 мг, включаючи домішки).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4,85 (2H, s), 6,88 (1H, s), 7,00-7,42 (16H, m), 7,84 (1H, s), 8,59 (1H, s).

Довідковий приклад 12

Синтез проміжної сполуки (95)

[Хімічна формула 38]



5 де n дорівнює 1 або 2.

Перший етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (89) (10,0 г) розчинили в ацетонітрилі (200 мл), додали бензил 2-брометилловий ефір (9,5 мл) і карбонат калію (11,3 г) та суміш перемішували при 85 °C впродовж 1,5 години. Після того, як дозволили охолотитися до кімнатної температури, розчинник випарили при зниженому тиску та додали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (90) (17,0 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 3,84 (3H, d, $J=2,5$ Hz), 3,86 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,90 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 7,19-7,36 (6H, m).

Коли n дорівнює 2

Сполуку (89) (10,0 г) розчинили в ацетонітрилі (100 мл), додали бензил 3-бромпропіловий ефір (11,2 мл) і карбонат калію (11,3 г) та суміш перемішували при 85 °C впродовж 1,5 години. Після того, як дозволили охолотитися до кімнатної температури, розчинник випарили при зниженому тиску та додали воду. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (90) (18,0 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2,16-2,23 (2H, m), 3,50 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 3,87 (3H, s), 3,93 (3H, s), 4,48 (2H, s), 4,77 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 7,26-7,35 (6H, m).

Другий етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (90) (17,0 г) розчинили в MeOH та 0,7 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (32 мл) додали під час перемішування при охолодженні льодом. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 18 годин реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Додали 0,2 моль/л соляну кислоту, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (91) (16,0 г) як неочищеного продукту.

Коли n дорівнює 2, сполуку синтезували подібним чином.

Спектр неочищеного продукту не вимірювали.

Третій етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (91) (16,0 г) розчинили в *t*-бутиловому спирті, додали дифенілфосфорилазид (14 мл) та триетиламін (10 мл) та суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 4 годин. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (92) (15,0 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (9H, s), 3,85 (2H, t, $J=4,3$ Hz), 3,92 (3H, s), 4,37 (2H, t, $J=4,3$ Hz), 4,52 (2H, s), 6,82 (1H, s), 7,28 (5H, m), 7,90 (1H, s).

Коли n дорівнює 2, сполуку синтезували подібним чином.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, s), 2,08-2,14 (2H, m), 3,35 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,23 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 4,57 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,35 (5H, m, Hz), 7,75 (1H, s).

Четвертий етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (92) (15,0 г) розчинили в метанолі (150 мл), додали паладію гідроксид (1,40 г) та суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі під струменем водню. Через п'ять годин нерозчинні речовини видалили фільтрацією з целітом та фільтрат концентрували при зниженому тиску для забезпечення сполуки (93) (11,4 г) як неочищеного продукту.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,51 (9H, s), 3,89 (3H, s), 4,03-4,05 (2H, m), 4,28-4,31 (2H, m), 6,77 (1H, s), 7,75 (1H, s).

Коли n дорівнює 2, сполуку синтезували подібним чином.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,48 (9H, d, $J=19,8$ Hz), 2,07-2,12 (2H, m), 3,56 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,26 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 6,76 (1H, s), 7,76 (1H, s).

П'ятий етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (93) (11,4 г) розчинили в THF (400 мл), додали 1,1'-(азодикарбоніл)дипіперазин (12,1 г) та трибутилфосфін (13 мл) та суміш перемішували при 75 °C впродовж 15 хвилин. Після реакції, суміші дозволили охолонути до кімнатної температури. Осаджені нерозчинні речовини видалили фільтрацією та фільтрат концентрували при зниженому тиску. До залишку додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (94) (7,60 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,57 (9H, s), 3,91 (3H, s), 4,39 (4H, s), 6,17 (1H, s).

Коли n дорівнює 2, сполуку синтезували подібним чином.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58 (9H, s), 2,20 (2H, m), 3,84 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 3,91 (3H, s), 4,24 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 6,80 (1H, s).

Шостий етап

Коли n дорівнює 1

Сполуку (94) (1,01 г) розчинили в THF (10 мл) та MeOH (10 мл), додали 4 моль/л водний розчин літію гідроксиду (1,9 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4,5 годин. До реакційного розчину додали 0,1 моль/л соляну кислоту, суміш екстрагували хлороформом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (95) (844 мг) як неочищеного продукту.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,59 (9H, s), 4,41 (4H, s), 6,21 (1H, s).

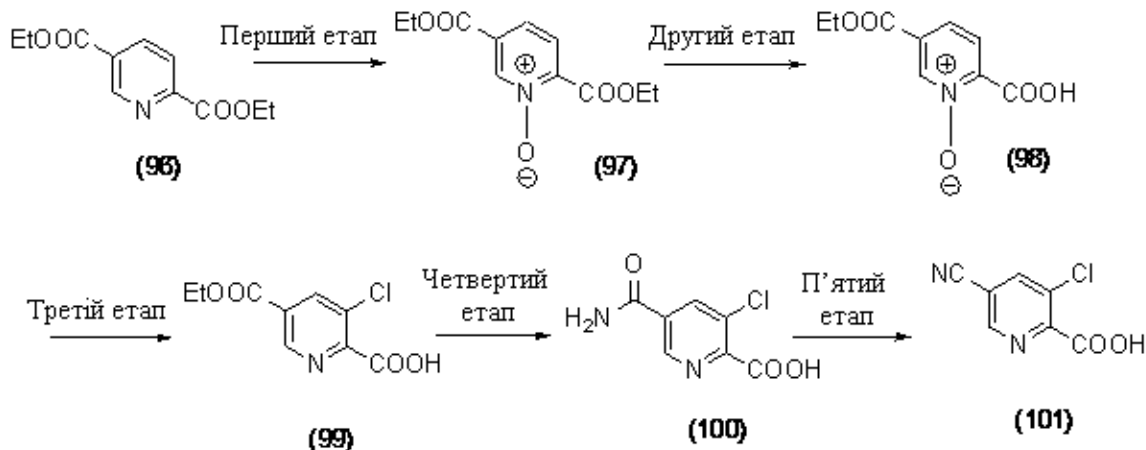
Коли n дорівнює 2, сполуку синтезували подібним чином.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,56 (9H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 3,85 (2H, t, $J=5,8$ Hz), 4,25 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 6,82 (1H, s).

Довідковий приклад 13

Синтез проміжної сполуки (101)

[Хімічна формула 39]



Перший етап

Сполуку (96) (15 г) розчинили в дихлорметані (150 мл), додали mCPBA (метахлорпероксибензойна кислота) (21,4 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 24 годин. Додали насичений водний розчин гідрокарбонату натрію, суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, висушили над сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (97) (14,3 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,60-8,58 (1,0H, m), 7,85-7,83 (2,0H, m), 4,40-4,32 (4,0H, m), 1,33-1,31 (6,0H, m).

Другий етап

Сполуку (97) (14,3 г) розчинили в етанолі (72 мл) та воді (72 мл), додали концентровану соляну кислоту (14,3 мл) та суміш перемішували при 60 °C впродовж 14,5 годин. Після охолодження льодом отриману тверду речовину зібрали фільтрацією та промили водою для забезпечення сполуки (98) (9,8 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9,00-8,97 (1,0H, m), 8,41-8,39 (1,0H, m), 8,28-8,26 (1,0H, m), 4,40 (2,0H, q, $J=6,91$ Hz), 1,36 (3,0H, t, $J=6,95$ Hz).

Третій етап

Тіонілхлорид (13,5 мл) розчинили в дихлорметані (200 мл), DMF (4,7 мл) додали при охолодженні льодом, додали сполуку (98) (9,7 г) при тій самій температурі та суміш перемішували при 65 °C впродовж 2,5 годин. Після того дозволили охолотитися до кімнатної температури та додали воду (31 мл) при охолодженні льодом. Дихлорметан випарили при зниженому тиску, осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією та промили водою для забезпечення сполуки (99) (9,3 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,99 (1,0H, d, $J=1,68$ Hz), 8,42 (1,0H, d, $J=1,68$ Hz), 4,36 (2,0H, q, $J=7,07$ Hz), 1,34 (3,0H, t, $J=7,09$ Hz).

Четвертий етап

До сполуки (99) (6 г) додали 28 % водний амоній (40,2 мл), суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин та по краплинах додали концентровану соляну кислоту (44,1 мл) при охолодженні льодом. Осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією та промили водою для забезпечення сполуки (100) (4,6 г).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 8,97-8,95 (1,0H, m), 8,43-8,40 (1,0H, m), 8,33 (1,0H, br s), 7,84 (1,0H, br s).

П'ятий етап

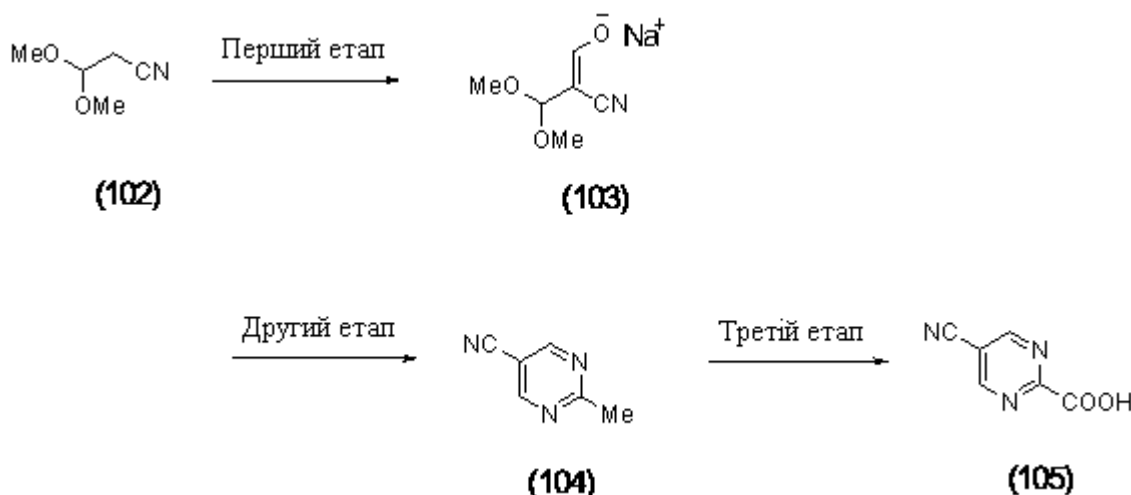
Сполуку (100) (1,5 г) розчинили в DMF (15 мл), додали оксалілхлорид (1,9 мл) при охолодженні льодом, суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 1,5 години та додали 4 моль/л натрію гідроксид (9,4 мл). Осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією та промили водою для забезпечення сполуки (6) (706 мг). Додатково фільтрат екстрагували ефіром етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок промили водою та зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (101) (305 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 9,03-9,00 (1,0H, m), 8,75-8,72 (1,0H, m).

Довідковий приклад 14

Синтез проміжної сполуки (105)

[Хімічна формула 40]



5 Перший етап

До суспензії гідриду натрію (3,90 г) в тетрагідрофурані (30 мл) додали сполуку (102) (9,8 мл) та етил формат (10,8 мл) при 15 °С та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 5 днів. Отриману тверду речовину зібрали фільтрацією, промили ефіром та природно сушили для забезпечення сполуки (103) (11,7 г).

10 Другий етап

Сполуку (103) (1,05 г) розчинили в етанолі (3 мл) та додали ацетамідину гідрохлорид (500 мг), суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 7 годин. Після того, як розчинник випарили при зниженому тиску, додали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Після того, як розчинник випарили при зниженому тиску, залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (104) (294 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,84(3H, s), 8,90(2H, s).

15 Третій етап

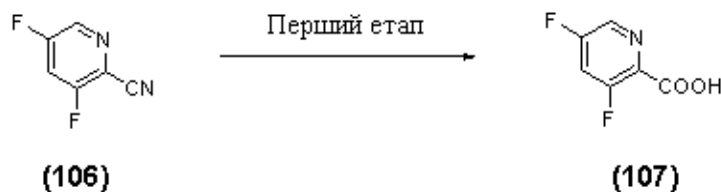
До розчину сполуки (104) (2,15 г) в піридині (20 мл) додали діоксид селену (4,01 г) та суміш перемішували при 80 °С впродовж 4 годин. Суміші дозволили відстоятися при кімнатній температурі впродовж ночі, отримані нерозчинні речовини видалили фільтрацією та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок розчинили у воді, суміш пропустили через хроматографічну колонку HP-20SS та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок промили ацетоном для забезпечення сполуки (105) (491 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,44(2H, s).

25 Довідковий приклад 15

Синтез проміжної сполуки (107)

[Хімічна формула 41]



30

Перший етап

Розчин сполуки (106) (1,0 г) в концентрований сірчаній кислоті (5,4 мл) та воді (600 мкл) перемішували при 110 °С впродовж 22 годин, суміш влили в крижану воду та осажену тверду речовину зібрали фільтрацією. Тверду речовину промили водою та природно сушили для забезпечення сполуки (107) (1,02 г).

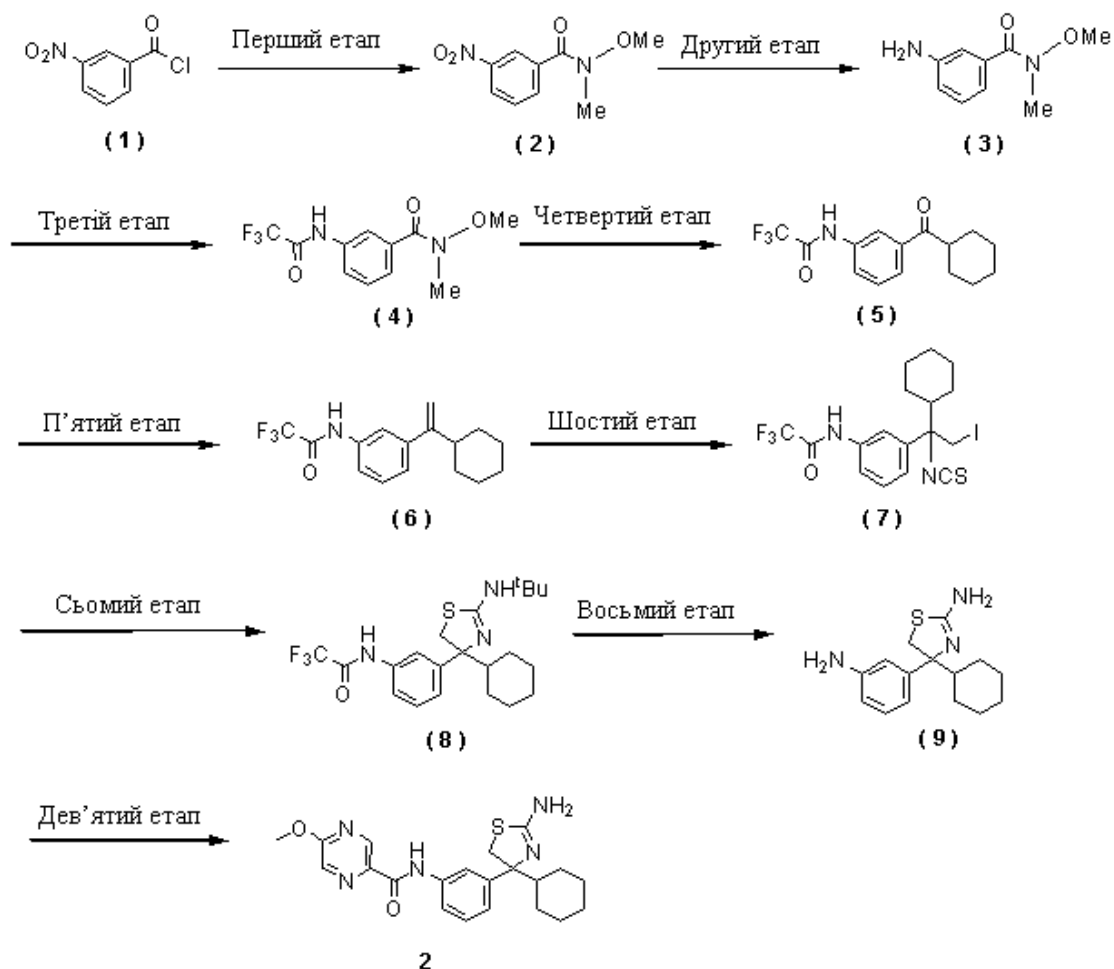
35

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 8,08 (1H, m), 8,60 (1H, m).

Приклад 1

Синтез сполуки 2

[Хімічна формула 42]



5 Перший етап

Сполуку (1) (21,25 г) розчинили в дихлорметані (106 мл), N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (12,29 г) та піридин (23,2 мл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували впродовж 20 хвилин. Додали розведену соляну кислоту, суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар по черзі промили розведеною соляною кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали гексан та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (2) (22,47 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,41 (3H, s), 3,57 (3H, s), 7,62 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 8,05 (1H, dt, $J=8,1$, 1,2 Hz), 8,33 (1H, ddd, $J=8,1$, 2,1, 1,2 Hz), 8,59 (1H, t, $J=2,1$ Hz).

Другий етап

Сполуку (2) (22,26 г) розчинили в метанолі (111 мл), додали 5 % паладоване вугілля (6,68 г) та суміш перемішували впродовж 7 годин під атмосферою водню. Далі додали 5 % паладоване вугілля (4,45 г), суміш перемішували впродовж 1,5 годин під атмосферою водню, реакційний розчин фільтрували та маточну рідину концентрували при зниженому тиску для забезпечення залишку (15,86 г) сполуки (3).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,33 (3H, s), 3,58 (3H, s), 3,74 (2H, brs), 6,76 (1H, ddd, $J=7,8$, 2,4, 1,2 Hz), 6,95 (1H, t, $J=2,4$ Hz), 7,02 (1H, dt, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,17 (1H, t, $J=7,8$ Hz).

Третій етап

Сполуку (3) (15,81 г) розчинили в дихлорметані (79 мл), трифтороцтовий ангідрид (13,6 мл) та піридин (7,8 мл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували впродовж 30 хвилин, додали розведену соляну кислоту, суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар промили розведеною соляною кислотою, насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та насиченим водним розчином хлориду натрію та висушили над безводним сульфатом натрію, та

розчинник випарили при зниженому тиску. До залишку додали гексан та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення сполуки (4) (14,92 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,37 (3H, s), 3,58 (3H, s), 7,42 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,52 (1H, dt, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,80-7,88 (2H, m), 8,78 (1H, brs).

5 Четвертий етап

Сполуку (4) (4,00 г) розчинили в тетрагідрофурані (32 мл), 1 моль/л розчин циклогексилмагнію бромід-тетрагідрофуран (43,5 мл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 16,5 годин. Водний розчин хлориду амонію додали при охолодженні льодом, суміш екстрагували етилацетатом та нерозчинні речовини видалили фільтрацією. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (5) (833 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,96 (10H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 7,52 (1H, t, $J=8,1$ Hz), 7,76 (1H, dt, $J=8,1$, 1,2 Hz), 7,92 (1H, ddd, $J=8,1$, 1,7, 1,2 Hz), 8,03 (1H, t, $J=1,7$ Hz), 8,07 (1H, brs).

15 П'ятий етап

Метилтрифенілфосфонію йодид (5,73 г) суспендували в тетрагідрофурані (21 мл) та по краплинах додали 1,57 моль/л *n*-бутиллітій-гексановий розчин (9,0 мл) при охолодженні льодом. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 50 хвилин розчин сполуки (5) (1,42 г) в тетрагідрофурані (8 мл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Додали етилацетат та воду, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (6) (1,47 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-1,88 (10H, m), 2,34-2,43 (1H, m), 5,05 (1H, t, $J=1,2$ Hz), 5,14 (1H, s), 7,21 (1H, dt, $J=7,8$, 1,2 Hz), 7,34 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,47 (1H, t, $J=2,1$ Hz), 7,52 (1H, ddd, $J=7,8$, 2,1, 1,2 Hz), 7,85 (1H, brs).

Шостий етап

Сполуку (6) (1,20 г) розчинили в хлороформі (60 мл), додали йод (2,46 г), калію тіоціанат (1,96 г), тетра *n*-бутиламонію хлорид (50 мг) та воду (3 мл) та суміш перемішували при 60 °C впродовж 45,5 годин. Водний розчин тіосульфату натрію додали при охолодженні льодом та суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (7) (619 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,10-2,10 (11H, m), 3,67, 4,00 (2H, ABq, $J=10,7$ Hz), 7,15 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 8,03 (1H, brs).

Сьомий етап

Сполуку (7) (70 мг) розчинили в тетрагідрофурані (0,7 мл), додали *t*-бутиламін (0,046 мл) та суміш перемішували при 60 °C впродовж 26 годин. Додали етилацетат та воду, суміш екстрагували. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Подібним чином виконали реакцію із застосуванням сполуки (7) (578 мг), тетрагідрофурану (5,8 мл) та *t*-бутиламіну (0,378 мл). Обидва реакційні залишки об'єднали та очистили хроматографією для забезпечення сполуки (8) (511 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90-2,00 (11H, m), 1,47 (9H, s), 3,35, 3,63 (2H, ABq, $J=10,4$ Hz), 7,26-7,37 (2H, m), 7,47-7,60 (2H, m).

Восьмий етап

Сполуку (8) (464 мг) суспендували в концентрованій соляній кислоті (4,6 мл) та суміш перемішували при 100 °C впродовж 2,5 годин. Додали 5 моль/л водний розчин гідроксиду натрію, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (9) (280 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94-1,95 (11H, m), 3,52, 3,71 (2H, ABq, $J=10,7$ Hz), 3,63 (1H, brs), 4,63 (1H, brs), 6,55 (1H, ddd, $J=7,8$, 2,0, 1,2 Hz), 6,73 (1H, dt, $J=7,8$, 1,2 Hz), 6,76 (1H, t, $J=2,0$ Hz), 7,09 (1H, t, $J=7,8$ Hz).

Дев'ятий етап

5-Метоксипіразин-2-карбонову кислоту (47 мг) суспендували в метанолі (1,4 мл), додали DMT-МКМ (88 мг) та метанол (0,7 мл) з наступним додаванням сполуки (9) (70 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Додали етилацетат та 5 % водний

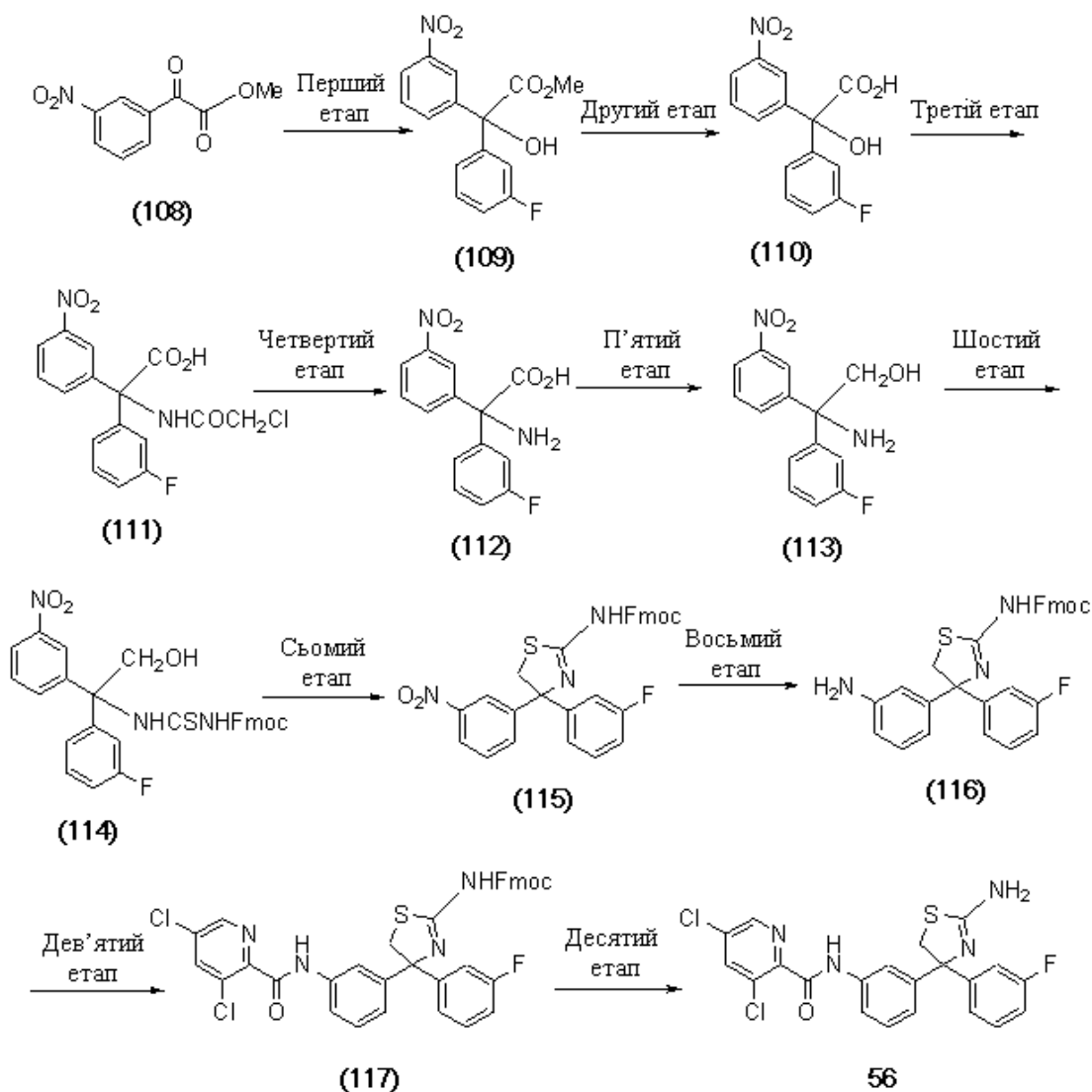
розчин карбонату калію, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили по черзі водою та насиченим водним розчином хлориду натрію, висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (2) (63 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,80-2,10 (11H, m), 3,59, 3,79 (2H, ABq, J=11,1 Hz), 4,07 (3H, s), 4,67 (1H, brs), 7,15 (1H, dt, J=8,1, 1,2 Hz), 7,33 (1H, t, J=8,1 Hz), 7,68 (1H, t, J=1,8 Hz), 7,74 (1H, ddd, J=8,1, 1,8, 1,2 Hz), 8,15 (1H, d, J=1,2 Hz), 9,03 (1H, d, J=1,2 Hz), 9,53 (1H, s).

Приклад 2

Синтез сполуки 56

[Хімічна формула 43]



Перший етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (108) (4,00 г) в тетрагідрофурані (40 мл) додали по краплинах 1 моль/л розчин 3-бромфенілмагнію бромід/тетрагідрофуран (24,9 мл). Після реакції впродовж 1 години додали насичений водний розчин хлориду амонію. Суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (109) (3,24 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,92 (3H, s), 4,37 (1H, s), 7,02-7,19 (3H, m), 7,31-7,38 (1H, m), 7,52 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,78 (1H, dq, J=8,2, 1,0 Hz), 8,19 (1H, dq, J=8,2, 1,0 Hz), 8,35 (1H, t, J=2,1 Hz).

Другий етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (109) (3,24 г) в метанолі (32 мл) додали по краплинах 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (15,9 мл) та суміш перемішували впродовж 30 хвилин. До реакційного розчину додали 2 моль/л соляну кислоту, щоб зробити розчин кислотним, та суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (110) (2,77 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,04-7,40 (4H, m), 7,54 (1H, t, $J=8,2$ Hz), 7,84 (1H, dq, $J=8,2$, 1,1 Hz), 8,21 (1H, dq, $J=8,2$, 1,1 Hz), 8,43 (1H, t, $J=1,9$ Hz).

Третій етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (110) (0,96 г) в 2-хлорацетонітрилі (4,98 г) додали концентровану сірчану кислоту (3,23 г) та суміш перемішували впродовж 4 годин. До реакційного розчину додали воду, суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (111) як неочищеного продукту.

Четвертий етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (111), отриманої на третьому етапі, в дихлорметані (24 мл) додали N, N-диметилформамід (0,024 г) та оксалілхлорид (1,16 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційний розчин влили в метанол (20 мл) та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (112) як неочищеного продукту.

П'ятий етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (112), отриманої на четвертому етапі, в тетрагідрофурані (10 мл) додали по краплинах 1 моль/л розчин боргідрид/тетрагідрофуран (66,0 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційний розчин влили в лід, додали концентровану соляну кислоту, щоб зробити розчин кислотним, та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 хвилин. Додали 4 моль/л водний розчин гідроксиду натрію, щоб зробити розчин основним, суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (113) як неочищеного продукту.

Шостий етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (113), отриманої на п'ятому етапі, в ацетоні (3,6 мл) додали Fmoc-ізотіоціанат (0,40 г) та суміш перемішували впродовж 1,5 години. Реакційний розчин випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (114) (0,57 г).

Сьомий етап

Сполуку (114) (0,57 г) розчинили в дихлорметані (31 мл) та 1-хлор-N, N-2-триметил-1-пропеніламін (0,27 г) додали під час перемішування при охолодженні льодом. Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин додали воду, суміш екстрагували дихлорметаном. Органічний шар висушили над безводним сульфатом магнію, розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (115) (0,24 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,90 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 3,95 (1H, d, $J=11,9$ Hz), 4,25 (1H, t, $J=6,5$ Hz), 4,52 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 6,96-6,99 (1H, m), 7,08-7,13 (2H, m), 7,29-7,34 (3H, m), 7,40-7,42 (2H, m), 7,49 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 7,57 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 7,69 (1H, dt, $J=8,0$, 2,0 Hz), 7,76 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 8,12 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 8,29 (1H, t, $J=2,0$ Hz).

Восьмий етап

До розчину сполуки (115) (0,22 г) в етилацетаті (2,2 мл) та метанолі (2,2 мл) додали порошок 10 % паладованого вугілля (0,07 г) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 7 годин. Нерозчинні речовини видалили фільтрацією, фільтрат випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (116) (0,18 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,73 (2H, br s), 3,82 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 3,91 (1H, d, $J=11,8$ Hz), 4,27 (1H, t, $J=7,1$ Hz), 4,46 (2H, d, $J=7,1$ Hz), 6,59-6,71 (2H, m), 6,94-7,18 (4H, m), 7,29-7,32 (4H, m), 7,40 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 7,62 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 7,76 (2H, d, $J=7,7$ Hz).

Дев'ятий етап

До перемішаного при охолодженні льодом розчину 3,5-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти в N, N-диметилформаміді (0,5 мл) додали 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-

тетраметилуранію гексафторфосфат (0,05 мг) та триетиламін (0,01 мг). Після перемішування впродовж 10 хвилин додали розчин сполуки (116) (0,05 г) в N, N-диметилформаміді (2 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію.

5 Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (117) (0,05 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,89 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 3,99 (1H, d, $J=11,7$ Hz), 4,26 (1H, t, $J=6,8$ Hz), 4,47 (3H, d, $J=6,8$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J=8,9$, 7,2 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,28-7,42 (9H, m), 7,60 (2H, d, $J=7,3$ Hz), 7,74-7,76 (2H, m), 7,90 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 8,46 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 9,77 (1H, s).

10 Десятий етап

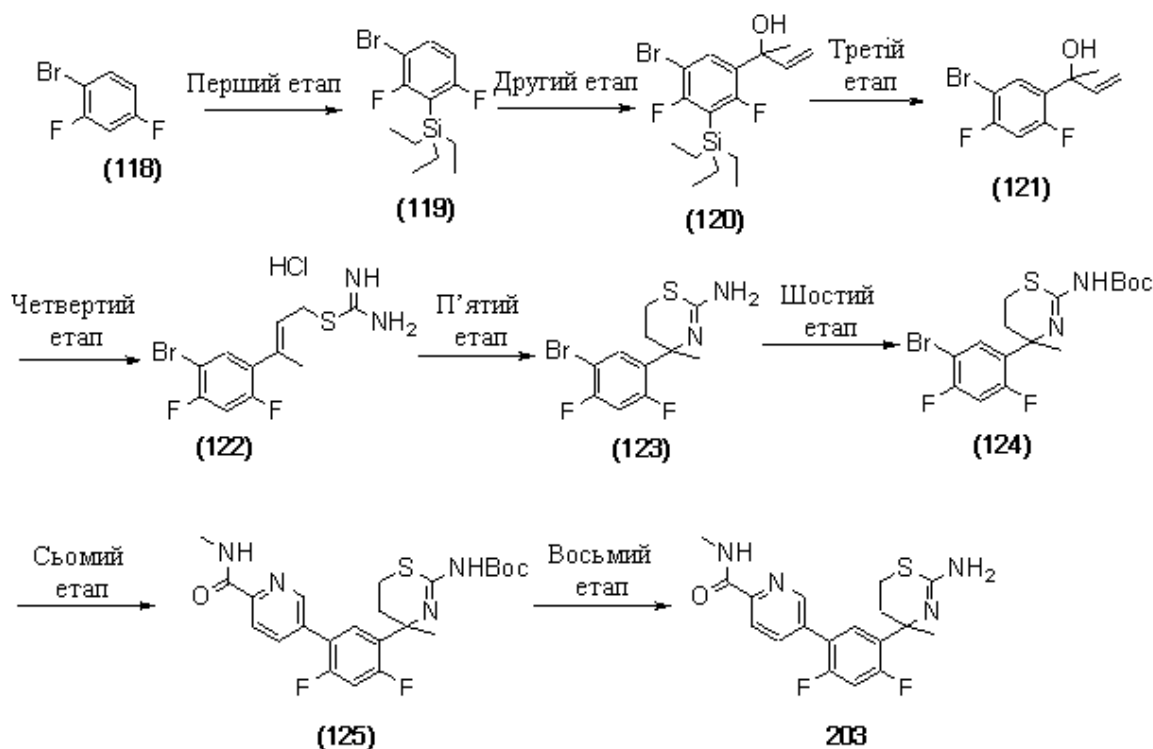
До перемішаного при охолодженні льодом розчину сполуки (117) (0,05 г) в дихлорметані (0,5 мл) додали піперидин (0,03 мг) та суміш перемішували впродовж 1 години. Додали воду, суміш екстрагували дихлорметаном та органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з

15 силікагелем для забезпечення сполуки (56) (0,02 г).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 3,97 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,06 (1H, d, $J=11,2$ Hz), 4,78 (2H, br s), 6,88-6,94 (1H, m), 7,17-7,21 (4H, m), 7,33 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,69 (1H, t, $J=1,9$ Hz), 7,78-7,81 (1H, m), 7,89 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 9,73 (1H, s).

Довідковий приклад 16

20 Синтез сполуки 203

[Хімічна формула 44]



25 Перший етап

Початковий матеріал (118) (500 мг) розчинили в тетрагідрофурані (10 мл), LDA (діізопропіламід літію) (2 моль/л: 2,59 мл) додали по краплинах при -78°C та суміш перемішували впродовж приблизно 1 години. Потім додали по краплинах хлортриетилсилан (0,527 мл), суміш перемішували впродовж приблизно 5 годин, нагріли до 0°C та додали насичений водний розчин хлориду амонію. Після того, як екстрагували ефіром, органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок піддали хроматографії для забезпечення неочищеного продукту (119) (932 мг).

Другий етап

35 Діізопропіламін (0,554 мл) розчинили в тетрагідрофурані (8 мл), додали по краплинах бутіллітій (1,66 моль/л: 1,873 мл) при -78°C та суміш перемішували впродовж 10 хвилин. Потім додали по краплинах розчин неочищеного продукту (119) (796 мг) в тетрагідрофурані (4 мл), суміш перемішували впродовж 10 хвилин, додали по краплинах метилвінілкетон (0,315 мл) та

суміш перемішували впродовж приблизно 3 годин. Суміш нагріли до 0 °С, додали насичений водний розчин хлориду амонію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію для забезпечення неочищеного продукту (120) (1,26 г).

5 Третій етап

Неочищений продукт (120) (978 мг) розчинили в етанолі (8 мл) та воді (2 мл), додали калію гідроксид (291 мг) та суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж приблизно 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш концентрували, додали воду, етилацетат та ефір та суміш екстрагували ефіром. Після того, як промили водним розчином хлориду натрію, органічний шар висушили над сульфатом натрію та отриманий залишок піддали хроматографії для забезпечення неочищеного продукту (121) (200 мг).

10 Четвертий етап

До неочищеного продукту (121) (200 мг) додали розчин оцтової кислоти в соляній кислоті (1 моль/л: 1,901 мл) та тіосечовину (63,7 мг), суміш перемішували при 40 °С впродовж 4,5 годин та нагріли до 50 °С. Після перемішування впродовж ночі реакційний розчин концентрували для забезпечення неочищеного продукту (122) (272 мг).

15 П'ятий етап

До неочищеного продукту (122) (272 мг) додали трифтороцтову кислоту (3 мл) та концентровану сірчану кислоту (0,162 мл) та суміш перемішували при 60 °С впродовж приблизно 7 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційний розчин концентрували, нейтралізували водним розчином карбонату калію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (123) (146 мг).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,62 (1,0H, t, $J=8,24$ Hz), 6,86 (1,0H, dd, $J=11,44$, 8,08 Hz), 4,40 (2,0H, br s), 3,00 (1,0H, ddd, $J=12,35$, 7,32, 3,66 Hz), 2,71 (1,0H, ddd, $J=12,35$, 9,76, 3,66 Hz), 2,26 (1,0H, ddd, $J=14,03$, 7,32, 3,66 Hz), 1,95 (1,0H, ddd, $J=14,03$, 9,76, 3,66 Hz), 1,56 (3,0H, d, $J=1,53$ Hz).

Шостий етап

30 Сполуку (123) (146 мг) розчинили в тетрагідрофурані (1,5 мл), додали Wos_2O (298 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 1 години. Додали воду, суміш екстрагували етилацетатом, органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок очистили хроматографією для забезпечення сполуки (124) (174 мг).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7,50 (1,0H, t, $J=8,08$ Hz), 6,94-6,89 (1,0H, m), 2,89-2,85 (1,0H, m), 2,66-2,59 (2,0H, m), 2,12-2,05 (1,0H, m), 1,68 (3,0H, s), 1,52 (9,0H, s).

Сьомий етап

40 До сполуки (124) (47 мг), N-метил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)піколінамід (38 мг) та PdCl_2 (dppf) (9,11 мг) додали DME (1 мл), додали водний розчин карбонату натрію (1 моль/л: 0,335 мл), піддали дії мікрохвильового випромінювання при 70 °С та суміш перемішували впродовж 30 хвилин. Отриманий реакційний розчин піддали хроматографії для забезпечення неочищеного продукту (125) (24 мг).

Восьмий етап

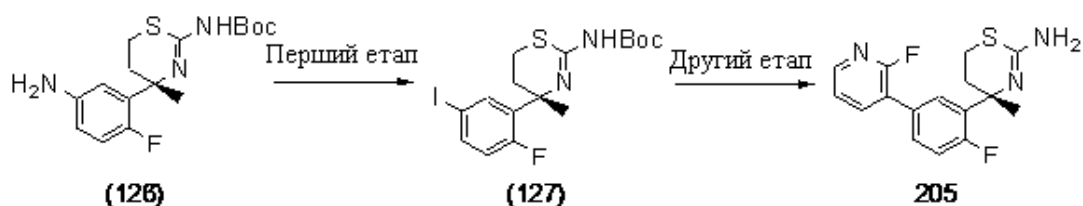
45 Неочищений продукт (125) (24 мг) розчинили в хлороформі (0,5 мл), додали трифтороцтову кислоту (0,5 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Реакційний розчин концентрували, нейтралізували водним розчином карбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Отриманий залишок очистили хроматографією та промили ізопропіловим ефіром для забезпечення сполуки (203) (3,5 мг).

50 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 8,85 (1,0H, s), 8,71 (1,0H, s), 8,15-8,08 (2,0H, m), 7,64 (1,0H, t, $J=9,09$ Hz), 7,45-7,39 (1,0H, m), 6,00 (2,0H, br s), 3,09-2,99 (1,0H, m), 2,85 (3,0H, d, $J=3,54$ Hz), 2,71-2,59 (1,0H, m), 2,15-2,02 (1,0H, m), 1,96-1,85 (1,0H, m), 1,49 (3,0H, s).

Довідковий приклад 17

Синтез сполуки 205

[Хімічна формула 45]



5 Перший етап

Сполуку (126) (200 мг) розчинили в ацетонітрилі (4 мл) та додали водний розчин тетрафторборної кислоти (0,096 мл). Потім при 0 °С додали нітрит ізопентилу (0,098 мл), суміш перемішували впродовж 30 хвилин, додали водний розчин йодиду калію (293 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж приблизно 3,5 годин. Додали гідрокарбонат натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водою та водним розчином хлориду натрію, висушили над сульфатом натрію та очистили хроматографією для забезпечення сполуки (127) (87 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 9,75 (1,0H, s), 7,76-7,61 (2,0H, m), 7,07-6,98 (1,0H, m), 3,03-2,93 (1,0H, m), 2,63-2,54 (1,0H, m), 2,25-2,03 (2,0H, m), 1,50 (3,0H, s), 1,42 (9,0H, s).

15 Другий етап

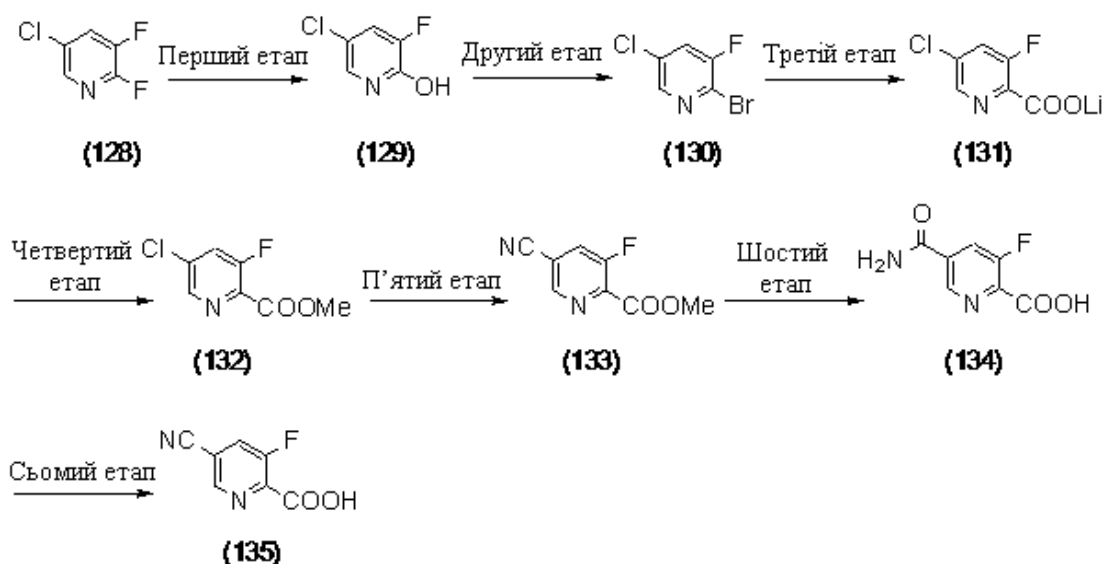
До сполуки (127) (100 мг), 2-фторпіридин-3-боронової кислоти (40,7 мг), Pd(PPh₃)₄ (25,7 мг) та карбонату натрію (47,1 мг) додали DME (2 мл) та воду (0,5 мл), суміш перемішували при 50 °С впродовж ночі, нагріли до 70 °С та перемішували впродовж приблизно 7,5 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали 2 моль/л соляну кислоту, суміш перемішували впродовж ночі, додали трифтороцтову кислоту та перемішували впродовж 9 годин. Додали насичений водний розчин карбонату натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Очистили хроматографією, промили ізопропіловим ефіром та очистили запуском МС (мас-спектрометрія) для забезпечення сполуки (205) (9,3 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,31-8,23 (2,0H, m), 8,10-8,03 (1,0H, m), 7,53-7,45 (2,0H, m), 7,42-7,34 (1,0H, m), 3,16-3,09 (1,0H, m), 2,66-2,57 (2,0H, m), 2,08-1,98 (1,0H, m), 1,65 (3,0H, s).

Довідковий приклад 18

Синтез проміжної сполуки (135)

[Хімічна формула 46]



Перший етап

Початковий матеріал (128) (35 г) та гідроксид натрію (20,6 г) розчинили у воді (300 мл) та суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 2,5 годин. Після охолодження до 0 °С додали концентровану соляну кислоту (44,7 мл), додали воду (120 мл) та осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення неочищеного продукту (129) (25,9 г). До

фільтрату додали 4 моль/л водний розчин гідроксиду натрію, щоб зробити розчин нейтральним, та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над сульфатом натрію для забезпечення неочищеного продукту (2) (5,29 г).

Другий етап

- 5 Оксибромід фосфору (100 г) розчинили в толуолі (100 мл), а суміш нагрівали та розчиняли при 60 °С. Неочищений продукт (129) (25,7 г) повільно додавали при тій самій температурі та суміш перемішували при 110 °С впродовж 4 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали крижану воду при 0 °С, при тій самій температурі додали 10 моль/л натрію гідроксид (174 мл) та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили
- 10 гідрокарбонатом натрію та водним розчином хлориду натрію і висушили над сульфатом натрію для забезпечення неочищеного продукту (130) (40,3 г).

Третій етап

- 15 Бутиллітій (2,73 моль/л: 0,914 мл) розчинили в толуолі (5 мл) та гексані (3 мл) та при -78 °С додали по краплинах розчин неочищеного продукту (130) (500 мг) в толуолі (1 мл). Після перемішування впродовж 45 хвилин повільно додали сухий лід, суміш перемішували впродовж 40 хвилин та нагріли до кімнатної температури. Після того, як додали ефір, осаджену тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення неочищеного продукту (131) (461 мг).

Четвертий етап

- 20 Неочищений продукт (131) (361 мг) розчинили в метанолі (8 мл), додали тіонілхлорид (0,218 мл) та суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж приблизно 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури розчин концентрували та додали гідрокарбонат натрію, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію для забезпечення неочищеного продукту (132) (243,6 мг).

П'ятий етап

- 25 Неочищений продукт (132) (100 мг), Pd (OCOCF₃)₂ (17,54 мг), порошок цинку (6,55 мг), 1,1'-бінафтил-2-ілди-трет-бутилфосфін (18,5 мг) та ціанід цинку (57,8 мг) розчинили в DMAC (3 мл) під струменем азоту та суміш перемішували при 80 °С впродовж приблизно 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додали етилацетат, отриману тверду речовину фільтрували, додали воду до фільтрату, суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар
- 30 промили водним розчином хлориду натрію та висушили над сульфатом натрію. Очистили хроматографією для забезпечення сполуки (133) (54,3 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 8,97 (1,0 H, S), 8,62 (1,0H, d, J=9,35 Hz), 3,93 (3,0 H, s).

Шостий етап

- 35 Сполуку (133) (64 мг) розчинили в тетрагідрофурані (1 мл), при 0 °С додали 1 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,391 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2,5 годин. Розчин концентрували, 2 моль/л соляну кислоту (0,195 мл) додали при 0 °С та отриману тверду речовину зібрали фільтрацією для забезпечення неочищеного продукту (134) (47 мг).

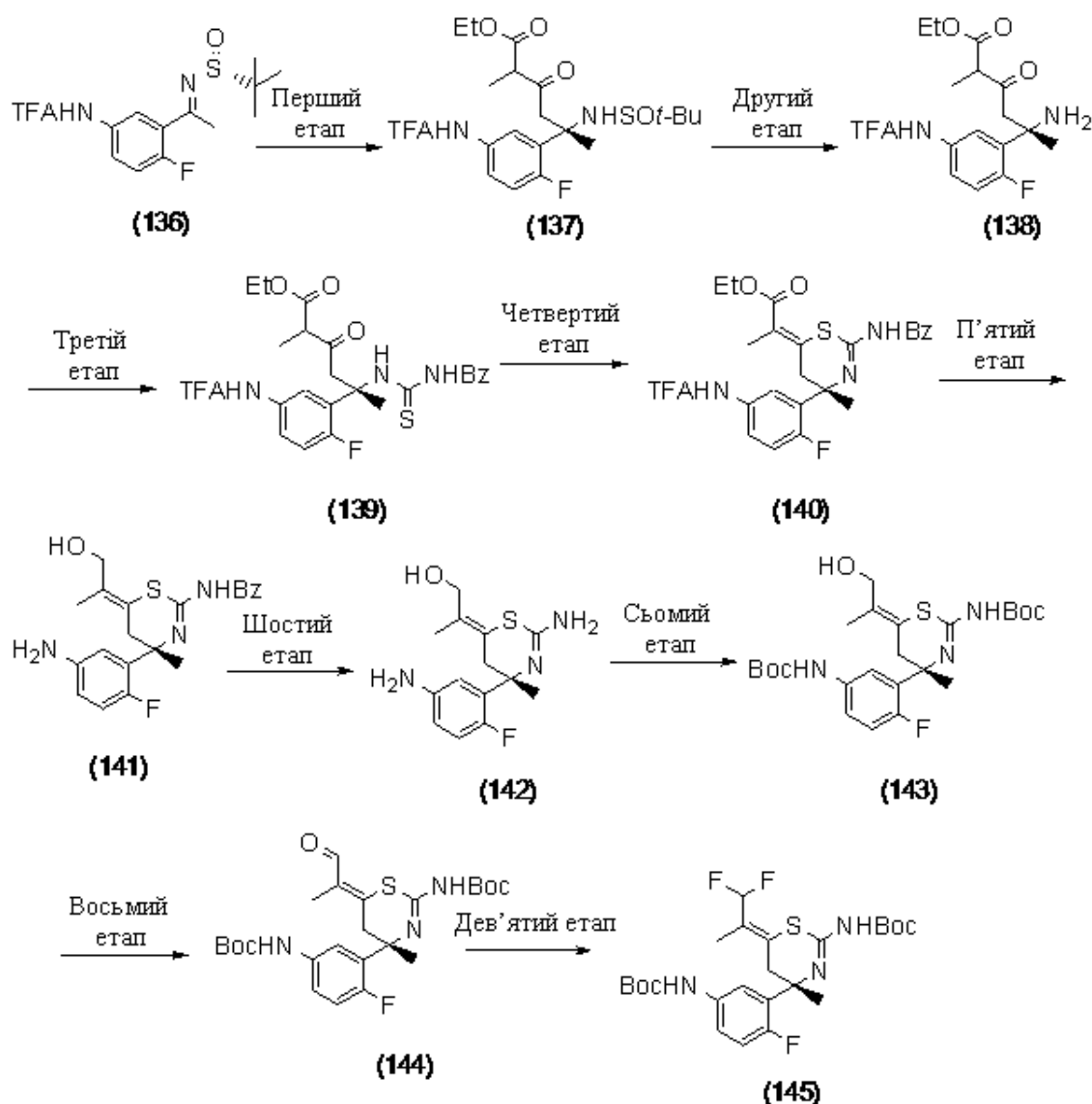
Сьомий етап

- 40 Неочищений продукт (134) (47 мг) розчинили в DMF (1 мл), оксалілхлорид (0,066 мл) додали при 0 °С та суміш перемішували впродовж 2 годин. При тій самій температурі додали 2 моль/л водний розчин гідроксиду натрію (0,638 мл) та суміш екстрагували ефіром етилацетат. Органічний шар промили водою та водним розчином хлориду натрію і висушили над сульфатом натрію для забезпечення неочищеного продукту (135) (8 мг). З іншого боку, водний шар при
- 45 екстракції концентрували, до отриманого залишку додали тетрагідрофуран та суміш фільтрували. Фільтрат концентрували для забезпечення неочищеного продукту (135) (28 мг).

Довідковий приклад 19

Синтез проміжної сполуки 145

[Хімічна формула 47]



5 Перший етап

До розчину діізопропіламіну (13,1 г), розведеного тетрагідрофураном (75 мл), додали по краплинах 2,67 моль/л розчин *n*-бутиллітію/гексан (48,6 мл) при -25 - -40 °C впродовж 5 хвилин під час перемішування. Далі суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 20 хвилин та впродовж 10 хвилин додавали розчин етил 2-метил-3-оксобутаноату (9,36 г), розбавленого тетрагідрофураном (75 мл). Суміш перемішували впродовж 50 хвилин та розчин сполуки (136) (7,63 г), розчиненої в тетрагідрофурані (150 мл), додавали по краплинах впродовж 10 хвилин. Суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 75 хвилин, перенесли до насиченого водного розчину хлориду амонію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації фільтрат випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (137) (6,57 г).

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1,03-1,21 (15H, m), 1,69-1,77 (3H, m), 3,41-3,70 (3H, m), 4,01-4,12 (2H, m), 5,23-5,33 (1H, m), 7,11-7,23 (1H, m), 7,62-7,69 (1H, m), 7,87-7,96 (1H, m), 11,28-11,37 (1H, m).

Другий етап

Сполуку (137) (7,57 г) розчинили в 22 мл етанолу, додали 2 моль/л розчин соляна кислота/етанол (22 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин. Суміш розвели водою, промили гексаном-діетиловим ефіром (1:1), водний шар зробили основним за допомогою карбонату калію та екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації, фільтрат випарили при

зниженому тиску для забезпечення сполуки (138). Всю кількість використали в наступній реакції без очищення.

Третій етап

Сполуку (138) розчинили в метиленхлориді (30 мл), бензоїлізотіоціанат (2,05 мл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 30 хвилин. Розчинник випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (139). Всю кількість використали в наступній реакції без очищення.

Четвертий етап

До сполуки (139) додали попередньо охолоджену льодом концентровану сірчану кислоту (30 мл) для поступового її розчинення та розчин перемішували при 15 °C впродовж 40 хвилин. Далі додали попередньо охолоджену льодом концентровану сірчану кислоту (10 мл) та суміш перемішували при 20 °C впродовж 20 хвилин. Реакційний розчин перенесли до крижаної води, нейтралізували карбонатом калію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації фільтрат випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (140) (2,86 г).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, t, J=7,0 Hz), 1,74 (3H, s), 1,93 (3H, s), 2,71 (1H, d, J=14,9 Hz), 3,97 (1H, d, J=14,9 Hz), 4,09 (2H, q, J=7,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J=11,6, 9,1 Hz), 7,29-7,38 (3H, m), 7,48 (1H, t, J=7,1 Hz), 8,00 (2H, d, J=7,1 Hz), 8,10-8,16 (1H, m), 9,55-9,68 (1H, br), 12,06-12,36 (1H, br).

П'ятий етап

Сполуку (140) (296,6 г) розчинили в толуолі (3 мл), 1 моль/л розчин діізобутилалюмінію гідрид/толуол (3,31 мл) додавали по краплинах при -78 °C впродовж 5 хвилин. Суміш перемішували при тій самій температурі додаткову 1 годину та перемішували впродовж 1 години при охолодженні льодом. Додали 10 мл 20 вага/вага% водного розчину калій натрій тартрат -10 мл етилацетату, суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 30 хвилин та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію. Після фільтрації фільтрат випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (141). Всю кількість використали в наступній реакції без очищення.

Шостий етап

Сполуку (141) розчинили в етанолі (3,0 мл), додали гідразину моногідрат (0,268 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після розведення насиченим водним розчином хлориду натрію суміш екстрагували хлороформом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (142) (94,4 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,60 (3H, s), 1,77 (3H, s), 2,46 (1H, d, J=13,9 Hz), 3,20 (1H, d, J=13,9 Hz), 2,79-3,69 (5H, br), 4,00 (1H, d, J=12,1 Hz), 4,08 (1H, d, J=12,1 Hz), 6,42-6,50 (1H, m), 6,63-6,69 (1H, m), 6,79 (1H, dd, J=11,1, 8,6 Hz).

Сьомий етап

Сполуку (142) (94 мг) розчинили в тетрагідрофурані (2 мл), додали t-бутил дикарбонат (209 мг) та суміш перемішували при 60 °C впродовж 2 годин. Розчинник випарили при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (143) (111 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,44 (3H, s), 1,46-1,50 (21H, m), 1,69-1,75 (1H, br), 2,55 (1H, d, J=14,2 Hz), 3,51 (1H, d, J=14,2 Hz), 4,00 (1H, d, J=12,6 Hz), 4,08 (1H, d, J=12,6 Hz), 6,94 (1H, dd, J=10,6, 9,6 Hz), 6,98-7,06 (1H, m), 7,34-7,41 (1H, m), 7,41-7,52 (1H, m), 7,77-7,85 (1H, m).

Восьмий етап

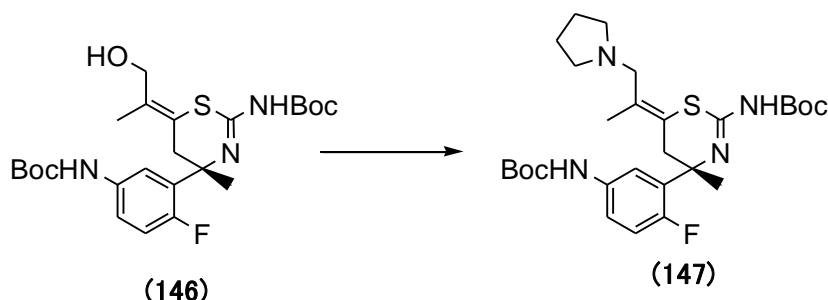
Сполуку (143) (110 мг) розчинили в метиленхлориді (2 мл), додали діоксид марганцю (510 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Реакційний розчин фільтрували через целіт та фільтрат випарили при зниженому тиску для забезпечення сполуки (144). Всю кількість використали в наступній реакції без очищення.

Дев'ятий етап

Сполуку (144) розчинили в метиленхлориді (2 мл), N, N-діетиламіносірчанний трифторид (88 мкл) додали при охолодженні льодом та суміш перемішували при тій самій температурі впродовж 1 години, при 50 °C впродовж 3 годин та при 65 °C впродовж 3 годин. До реакційного розчину додали насичений водний розчин бікарбонату натрію та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (145) (30,2 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,51 (9H, s), 1,52 (3H, s), 1,53 (9H, s), 1,74 (3H, s), 2,73 (1H, d, J=11,6 Hz), 3,00 (1H, d, J=11,6 Hz), 6,49 (1H, t, J=53,8 Hz), 6,50-6,54 (1H, m), 6,91-7,07 (3H, m), 7,47-7,62 (1H, m).

Довідковий приклад 20
Синтез проміжної сполуки (147)
[Хімічна формула 48]

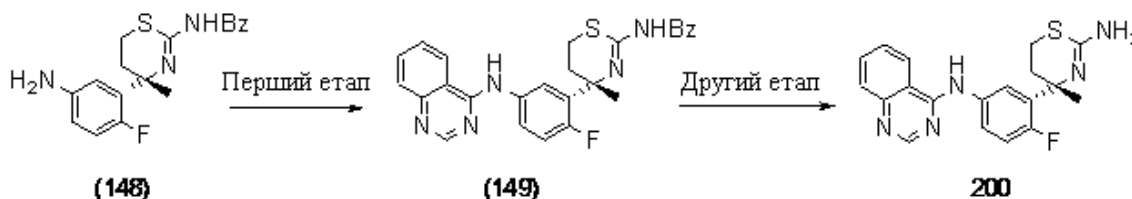


5

Сполуку (146) (126 мг) розчинили в метиленхлориді (1,3 мл), додали діоксид марганцю (600 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Суміш фільтрували через целіт та розчинник фільтрату випарили при зниженому тиску. Отриманий залишок розчинили в метиленхлориді-оцтовій кислоті (9:1) (1,3 мл), додали піролідін (210 мкл) та натрію триацетилборгідрид (109 мг) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Суміш розводили насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та фільтрат випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії для забезпечення сполуки (147) (65,4 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,51 (9H, s), 1,52 (1H, s), 1,53 (9H, s), 1,67-1,73 (2H, m), 1,77 (3H, s), 1,94-2,03 (2H, m), 2,12-2,23 (2H, m), 2,42-2,56 (3H, m), 2,91 (1H, d, J=13,1 Hz), 3,00 (1H, d, J=13,1 Hz), 3,70 (1H, d, J=15,2 Hz), 6,47-6,63 (1H, m), 6,69-6,77 (1H, m), 6,92-7,08 (3H, m), 7,57-7,68 (1H, m).

Довідковий приклад 21
Синтез сполуки 200
[Хімічна формула 49]



25

Перший етап

Сполуку (148) (100 мг) розчинили в 2-пропанолі (2 мл), додали 4-хлорхіназолін (52,7 мг) та суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником. Через 6 годин додали 4-хлорхіназолін (24,0 мг) та суміш перемішували та нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури додали воду та суміш екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушили над безводним сульфатом натрію та розчинник випарили при зниженому тиску. Залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки (149) (126 мг).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,83 (3H, s), 2,11-2,18 (1H, m), 2,75-2,82 (1H, m), 2,90-2,92 (1H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 7,19 (1H, dd, J=11,4, 8,9 Hz), 7,40-7,51 (6H, m), 7,60 (1H, s), 7,77 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,88-7,90 (2H, m), 8,11-8,14 (1H, m), 8,24 (2H, d, J=8,1 Hz), 8,71 (1H, s).

Другий етап

Сполуку (149) (131 мг) розчинили в етанолі (1 мл), додали гідразингідрат (0,067 мл) та суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 3 днів. Реакційний розчин концентрували при зниженому тиску та залишок піддали колонковій хроматографії з силікагелем для забезпечення сполуки 200 (57 мг).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1,50 (3H, s), 1,81-1,87 (1H, m), 2,18-2,20 (1H, m), 2,60-2,66 (1H, m), 2,98-3,02 (1H, m), 5,84 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J=11,9, 8,9 Hz), 7,62 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,69-7,73 (1H, m), 7,76-7,80 (2H, m), 7,85 (1H, t, J=7,6 Hz), 8,54 (2H, t, J=4,1 Hz), 9,89 (1H, s).

Подібним чином синтезували наступні сполуки. У разі потреби виконували реакцію конденсації з попередником, в якому аміногрупа частини тiazольного кільця захищена,

наприклад, як сполука (21), що описана в довідковому прикладі 1, та, зрештою, захисну групу видалили для отримання цільової речовини.

Таблиця 1

Сполука №	Структура	МС [M+I]	NMR (розчинник, δ)	uv
1		456		
2		412	¹ H-NMR(CDCl ₃) δ 0.80-2.10 (11H, m), 3.59, 3.79 (2H, ABq, J = 11.1 Hz), 4.07 (3H, s), 4.67 (1H, brs), 7.15 (1H, dt, J = 8.1, 1.2 Hz), 7.33 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.74 (1H, ddd, J = 8.1, 1.8, 1.2 Hz), 8.15 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.03 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.53 (1H, s)	
3		397		
4		ClH 473		
5		ClH 422		
6				
7				


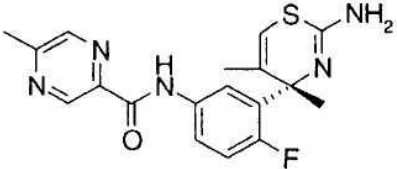
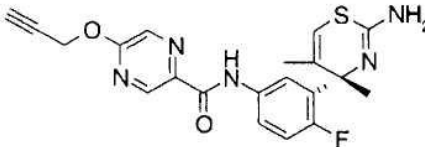

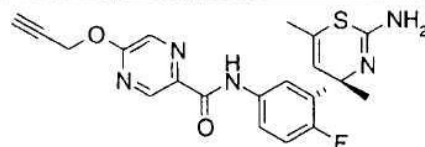

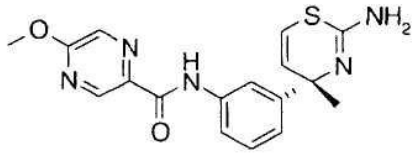
Таблиця 2

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)	uv
8				
9		461		
10		473		
11		473		
12		358		
13			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ : 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.28 (2H, d, J = 2.1 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.2, 8.8 Hz), 7.60 (2H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 7.83 (1H, ddd, J = 8.8, 4.1, 2.8 Hz), 8.14 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.00 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.45 (1H, s).	
14		398		231, 259

Таблиця 3

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)	uv
15			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.70 (3H, s), 2.52 (3H, s), 6.27 (2H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.02 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.56 (2H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 7.74 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.0, 2.8$ Hz), 8.15 (1H, s), 8.61 (1H, s)	
16		377		
17			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.71 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.29 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J = 11.3, 8.8$ Hz), 7.65 (2H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.86 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.1, 2.8$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 9.81 (1H, s)	
18			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.81 (3H, s), 4.06 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.30-7.39 (3H, m), 7.48 (2H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 7.62 (2H, dd, $J = 6.8, 2.8$ Hz), 7.83 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.2, 2.8$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.4$ Hz), 9.45 (1H, s)	
19				201, 213
20			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.56 (3H, s), 1.67 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.69 (3H, s), 2.96 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 7.04 (1H, dd, $J = 11.8, 8.8$ Hz), 7.45 (1H, dd, $J = 7.0, 2.9$ Hz), 7.98 (1H, ddd, $J = 8.8, 3.9, 2.9$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.35 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.59 (1H, s)	
21			$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1.58 (3H, s), 1.68 (3H, s), 1.76 (3H, s), 2.65 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 2.99 (1H, d, $J = 14.2$ Hz), 4.07 (3H, s), 7.04 (1H, dd, $J = 11.8, 8.6$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J = 6.9, 2.8$ Hz), 7.98 (1H, ddd, $J = 8.6, 3.9, 2.8$ Hz), 8.15 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.01 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 9.47 (1H, s)	

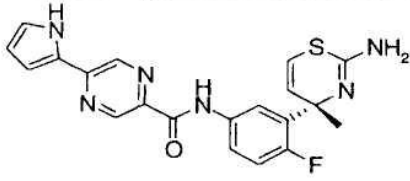
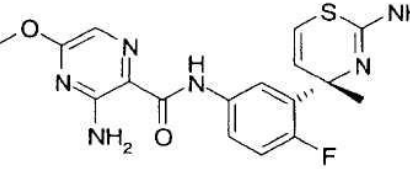

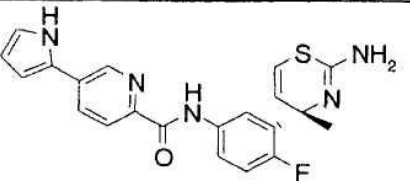
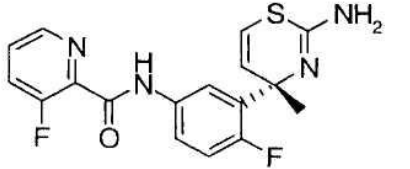
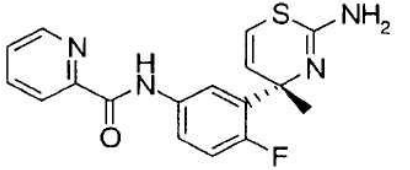
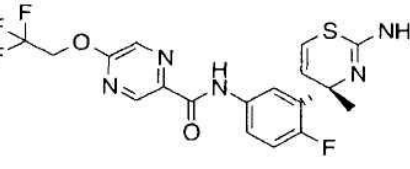
Таблиця 4

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)	uv
22				193
23				201, 212
24			$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.74 (3H, s), 1.80 (3H, s), 2.56 (1H, t, $J = 2.4$ Hz), 5.09 (2H, d, $J = 2.4$ Hz), 6.01 (1H, s), 7.04 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.65-7.74 (2H, m), 8.23 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 9.04 (1H, d, $J = 1.3$ Hz), 9.46 (1H, s)	
25				222
26				196, 207
27			$^1\text{H-NMR (CDCl}_3\text{)}$ δ 1.69 (3H, s), 1.98 (3H, d, $J = 1.5$ Hz), 5.98 (2H, dd, $J = 4.6, 1.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 11.2, 8.8$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J = 7.0, 2.8$ Hz), 7.86 (1H, ddd, $J = 8.8, 4.1, 2.8$ Hz), 8.19 (1H, dd, $J = 8.1, 2.0$ Hz), 8.42 (1H, d, $J = 8.1, 0.9$ Hz), 8.88 (1H, dd, $J = 2.0, 0.9$ Hz), 9.80 (1H, s)	
28				201, 211

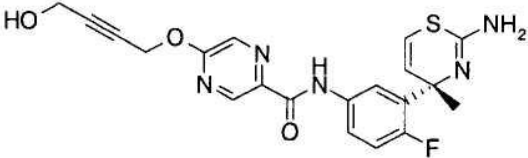
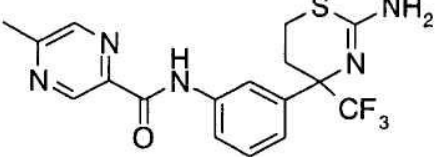
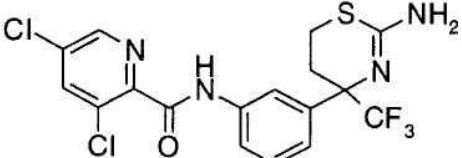
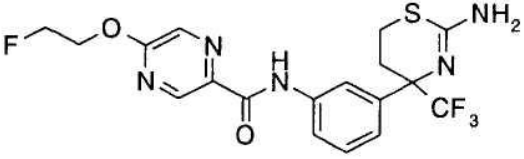
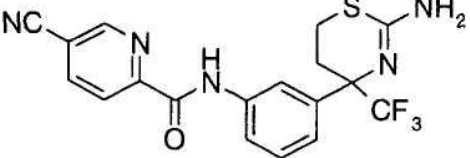
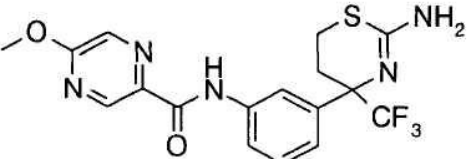
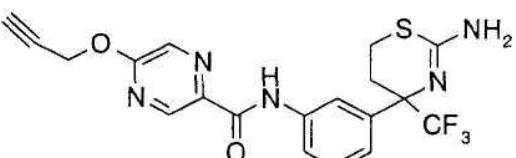
Таблиця 5

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)	uv
29				193
30				199
31			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.55 (3H, s), 4.63 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.71 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.88 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.7, 9.1$ Hz), 7.72 (1H, dt, $J = 8.3, 3.6$ Hz), 7.91 (1H, dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 1.5$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 10.45 (1H, s)	
32			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.55 (3H, s), 4.41 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.49 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.75 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 4.87 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.6, 2.5$ Hz), 7.75 (1H, dt, $J = 8.3, 3.6$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 8.12 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 10.39 (1H, s)	
33			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.55 (3H, s), 3.71 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 4.29 (2H, dd, $J = 5.3, 3.3$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.30 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.11 (1H, dd, $J = 11.7, 9.1$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.6, 3.0$ Hz), 7.75 (1H, dt, $J = 8.3, 3.6$ Hz), 7.88 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.40 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 10.37 (1H, s)	
34			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.55 (3H, s), 3.72 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.53 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 6.15 (1H, dd, $J = 9.6, 4.1$ Hz), 6.29 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.12 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.72 (1H, t, $J = 3.8$ Hz), 7.9 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 8.43 (1H, d, $J = 1.0$ Hz), 8.86 (1H, s), 10.43 (1H, s)	
35			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.54 (3H, s), 2.19 (3H, s), 3.99 (3H, s), 6.15 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.80 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J = 11.7, 9.1$ Hz), 7.57-7.61 (1H, m), 7.71 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 10.16 (1H, s)	


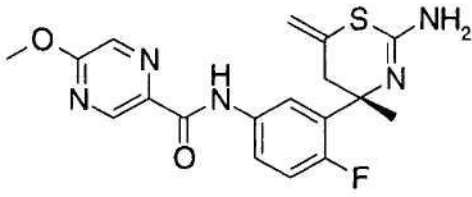


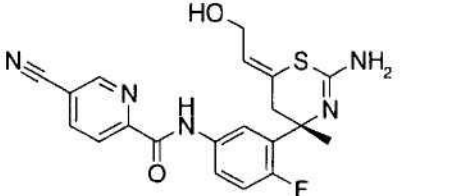
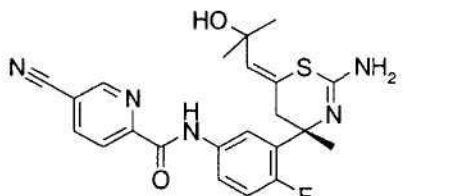
Таблиця 6

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)	uv
36			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.30 (3H, s), 6.47 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.10-7.17 (3H, m), 7.74 (1H, dt, $J = 8.8, 3.6$ Hz), 7.93 (1H, dd, $J = 7.1, 2.5$ Hz), 9.08 (2H, d, $J = 13.2$ Hz), 10.50 (1H, s), 11.97 (1H, s)	
37			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.54 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.15 (1H, dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz), 6.31 (2H, s), 6.46 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.09 (1H, dd, $J = 11.7, 9.1$ Hz), 7.52 (1H, s), 7.63-7.67 (1H, m), 7.80 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 10.08 (1H, s)	
38			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 7.15 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.64 (1H, s), 7.74-7.76 (1H, m), 7.97 (1H, dd, $J = 7.6, 2.5$ Hz), 8.49 (1H, s), 9.37 (2H, dd, $J = 3.5, 1.5$ Hz), 10.84 (1H, s)	
39			$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, $J = 9.6, 4.6$ Hz), 6.23 (1H, dd, $J = 5.6, 2.5$ Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, $J = 9.6$ Hz), 6.85 (1H, s), 7.05 (1H, dd, $J = 4.1, 2.5$ Hz), 7.13 (1H, dd, $J = 11.4, 8.9$ Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 7.90 (1H, dd, $J = 7.4, 2.8$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.21 (1H, dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz), 8.99 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 10.45 (1H, s), 11.70 (1H, s)	
40				
41				
42				

Таблиця 7

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
43			
44		396	0,98 (Спосіб А)
45		449	1,29 (Спосіб А)
46		444	1,2 (Спосіб А)
47		406	1,17 (Спосіб В)
48		412	1,12 (Спосіб А)
49		436	1,32 (Спосіб В)


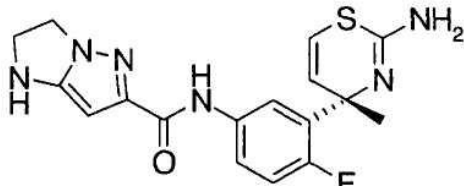


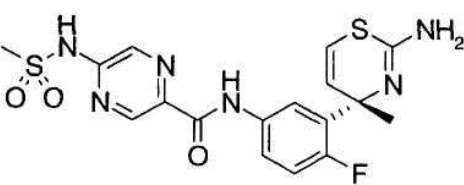
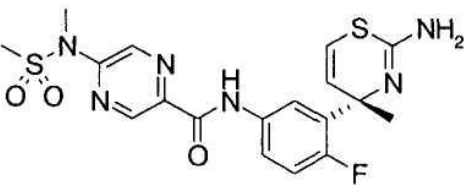
Таблиця 8

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
50		382	1,22 (Спосіб В)
51		388	1,25 (Спосіб В)
52		425	1,35 (Спосіб В)
53		372	1,37 (Спосіб В)
54		412	1,19 (Спосіб В)
55		440	1,24 (Спосіб В)

Таблиця 9

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу зростаючий порядок)
56		461	
57		527	
58		489	
59		402	1,05 (Спосіб А)
60			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.55 (3H, s), 3.73 (3H, s), 5.50 (2H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.12 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.23 (1H, d, J = 1.0 Hz), 7.71-7.73 (1H, m), 7.91 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.45 (1H, s).
61			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.83 (3H, s), 5.68 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J = 9.6, 2.5 Hz), 6.64 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.55 (2H, s), 7.92-7.96 (1H, m), 8.01 (1H, dd, J = 7.1, 2.5 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.78 (1H, s).

Таблиця 10

Сполука №	Структура	MC [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимярювання) або NMR (розчинник, значення здвигу зростаючий порядок)
62			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.53 (3H, s), 2.00-2.06 (2H, m), 3.18-3.19 (2H, m), 4.08 (2H, t, J = 6.1 Hz), 5.65 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (3H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.04 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.81 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.67 (1H, s)
63			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.53 (3H, s), 3.88-3.90 (2H, m), 4.16-4.19 (2H, m), 5.71 (1H, s), 5.91 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.25 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.60-7.64 (1H, m), 7.84 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 9.76 (1H, s)
64			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.54 (3H, s), 2.77 (3H, s), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.20 (2H, t, J = 7.9 Hz), 5.85 (1H, s), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.24 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.62-7.64 (1H, m), 7.82 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.78 (1H, s)
65			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 2.65 (3H, s), 6.11-6.20 (1H, m), 6.31 (2H, s), 6.42-6.51 (1H, m), 7.08-7.20 (1H, m), 7.72-7.82 (1H, m), 7.95 (1H, dd, J = 6.8, 2.8 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.54-8.62 (1H, m), 9.26 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.76 (1H, s)
66			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.80 (3H, s), 3.39 (3H, s), 6.36 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.62 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.27 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.86-7.92 (1H, m), 8.03 (1H, dd, J = 7.6, 2.5 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.94 (1H, d, J = 1.0 Hz), 10.69 (1H, s), 11.26 (1H, s)
67			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 3.36 (3H, s), 3.43 (3H, s), 6.15 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.29 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.93 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.84 (1H, d, J = 1.5 Hz), 9.06 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.59 (1H, s)

Таблиця 11

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)
68			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.37 (9H, s), 1.74 (3H, s), 6.31 (1H, dd, J = 9.6, 3.0 Hz), 6.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.82-7.88 (1H, m), 7.98 (1H, dd, J = 7.4, 2.3 Hz), 8.64 (1H, s), 8.91 (1H, s), 10.66 (1H, s), 11.14 (1H, s)
69			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.40 (9H, s), 1.55 (3H, s), 3.68 (3H, s), 6.14 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.27 (2H, s), 6.46 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.65-7.71 (1H, m), 7.88 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.76 (1H, s), 8.90 (1H, s), 10.37 (1H, s)
70			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.6 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.7, 8.6 Hz), 7.71-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.49 (1H, s), 9.22 (2H, dd, J = 10.9, 1.3 Hz), 9.58 (1H, s), 10.79 (1H, s)
71			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.54 (3H, s), 1.99 (1H, s), 3.15 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.92 (2H, s), 4.08 (2H, t, J = 5.3 Hz), 6.13 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.26 (2H, s), 6.45 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.48 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J = 11.7, 9.1 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.85 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.93 (1H, s)
72			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 7.97 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.13 (1H, s), 9.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 9.50 (1H, s), 10.83 (1H, s)
73			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.57 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.1 Hz), 6.29 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.72-7.78 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 8.38 (2H, s), 9.25 (1H, d, J = 1.0 Hz), 9.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 10.78 (1H, s)

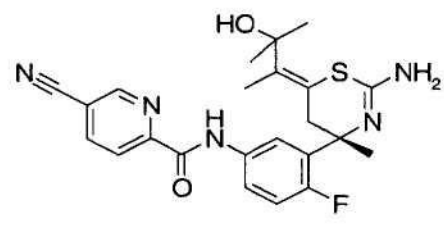

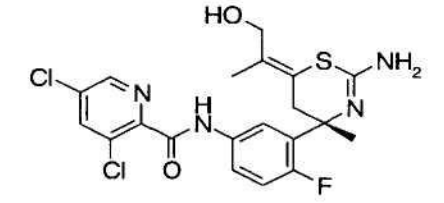
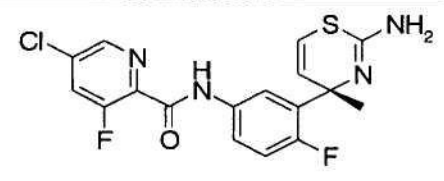
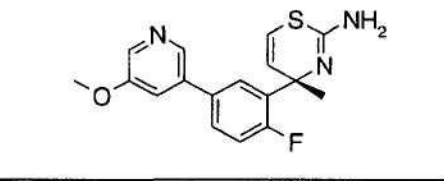
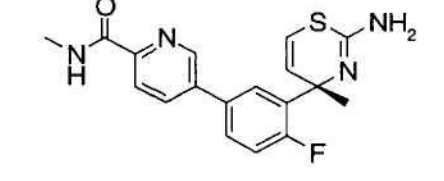
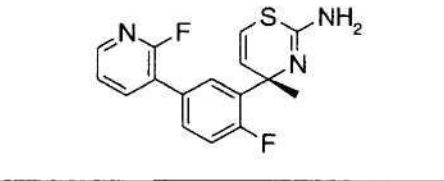
Таблиця 12

Сполука №	Структура	МС [M+1]	NMR (розчинник, δ)
74			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 2.46 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.4, 4.3 Hz), 6.30 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.9 Hz), 7.71-7.77 (1H, m), 7.96 (1H, dd, J = 7.4, 2.8 Hz), 9.16 (2H, dd, J = 9.4, 1.3 Hz), 9.42 (1H, s), 10.78 (1H, s)
75			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.57 (3H, s), 2.83 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.1, 3.5 Hz), 6.32 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, t, J = 9.9 Hz), 7.70-7.79 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.25 (1H, s), 9.21 (2H, d, J = 6.6 Hz), 10.78 (1H, s)
76			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.30 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.2, 9.2 Hz), 7.74 (1H, m), 7.90 (1H, m), 7.98 (1H, m), 8.22 (1H, m), 8.65 (1H, s), 10.54 (1H, s)
77			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.55 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.13 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.69 (1H, m), 7.79 (1H, m), 8.15 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.65 (1H, s), 10.57 (1H, s)
78			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 4.2 Hz), 6.31 (2H, s), 6.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.86 (1H, m), 9.52 (2H, s), 10.90 (1H, s)
79			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 6.16 (1H, dd, J = 9.6, 3.6 Hz), 6.32 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.84 (1H, m), 9.21 (2H, s), 10.74 (1H, s)
80			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ 1.56 (3H, s), 6.17 (1H, dd, J = 9.6, 4.0 Hz), 6.33 (2H, s), 6.47 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 11.4, 8.8 Hz), 7.75 (1H, m), 7.85 (1H, m), 9.14 (2H, s), 10.74 (1H, s)

Таблиця 13

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
81			¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 1.72 (3H, s), 2.51 (3H, s), 4.77 (2H, brs), 6.28 (2H, m), 6.98 (1H, m), 7.25 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.61 (1H, m), 7.73 (2H, m), 8.28 (1H, brs)
82			
83			
84		386	1,04 (Спосіб В)
85		426	1,21 (Спосіб В)
86			

Таблиця 14

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
87		454	1,36 (Спосіб В)
88	 ClH	460	1,38 (Спосіб В)
89		469	1,3 (Спосіб В)
90		395	1,14 (Спосіб А)
91		330	0,8 (Спосіб А)
92		357	0,92 (Спосіб А)
93		318	0,99 (Спосіб А)


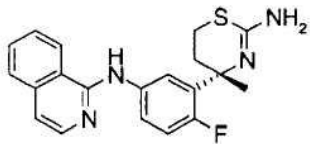


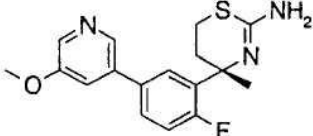



Таблиця 15

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
94		446	1,38 (Спосіб В)
95		399	1,08 (Спосіб В)
96		495	0,89 (Спосіб В)
97		512	1,43 (Спосіб В)
98		479	0,81 (Спосіб В)
99		405	1,18 (Спосіб В)
100		453	0,88 (Спосіб В)
101		417	1,02 (Спосіб В)

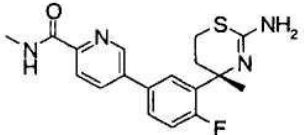
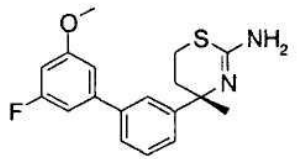
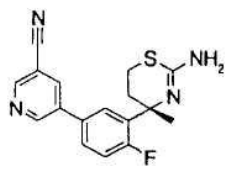
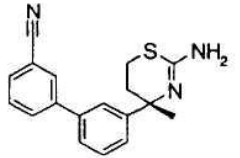
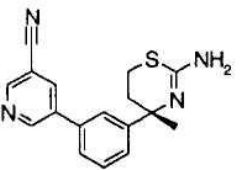

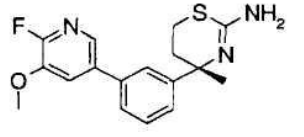

Таблиця 16

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (амови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
102		385	0,88 (Спосіб В)
103		379	0,85 (Спосіб В)
104		371	0,98 (Спосіб В)
105		365	0,92 (Спосіб В)
106		442	1,26 (Спосіб В)
107		408	1,23 (Спосіб В)
108		365	0,96 (Спосіб В)
109		433	1,34 (Спосіб В)

Таблиця 17

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
200			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.50 (3H, s), 1.81-1.87 (1H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.98-3.02 (1H, m), 5.84 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 11.9, 8.9 Hz), 7.62 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (1H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, t, J = 7.6 Hz), 8.54 (2H, t, J = 4.1 Hz), 9.89 (1H, s).
201			¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 1.51 (3H, s), 1.79-1.81 (1H, m), 2.22-2.22 (1H, m), 2.60-2.66 (1H, m), 2.96-3.00 (1H, m), 5.87 (2H, br s), 7.08 (1H, dd, J = 12.2, 8.6 Hz), 7.13 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.59 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.69-7.73 (2H, m), 7.79-7.81 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.6 Hz), 9.19 (1H, s).
202		350	0,91 (Спосіб А)
203		377	0,97 (Спосіб А)
204		332	0,82 (Спосіб А)
205		320	1,03 (Спосіб А)
206		338	0,16 (Спосіб А)
207		347	1,27 (Спосіб А)

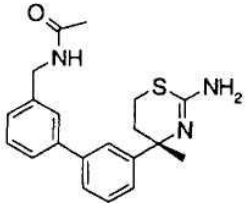
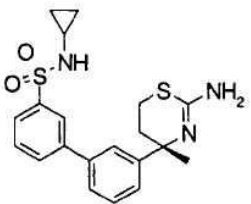
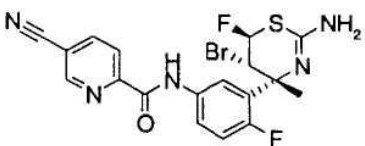
Таблиця 18

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу зростаючий порядок)
208		359	0,93 (Спосіб А)
209		331	1,33 (Спосіб А)
210		327	0,96 (Спосіб А)
211		308	1,13 (Спосіб А)
212		309.0	0,88 (Спосіб А)
213		320	1,11 (Спосіб А)
214		332	1,06 (Спосіб А)
215		341	0,96 (Спосіб В)

Таблиця 19

Сполука №	Структура	МС [M+1]	РХ/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу: зростаючий порядок)
216		367	1,4 (Спосіб А)
217		343	1,37 (Спосіб А)
218		322	1,34 (Спосіб А)
219		367	1,43 (Спосіб А)
220		331	1,32 (Спосіб А)
221		347	1,25 (Спосіб А)
222		313	1,02 (Спосіб А)
223		359	0,87 (Спосіб В)

Таблиця 20

Сполука №	Структура	МС [M+1]	PX/МС час утримання (умови вимірювання) або NMR (розчинник, значення здвигу зростаючий порядок)
224		354	0,94 (Спосіб А)
225		402	1,11 (Спосіб А)
226		466	1,51 (Спосіб В)

Ефект даної сполуки підтвердили наступними тестовими прикладами.

Тестовий приклад 1 Оцінка β-секретазної інгібуючої активності

- 5 48,5 мкл розчину субстратного пептиду (Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC-Eu: X=ε-аміно-н-капронова кислота, Eu=криптант європію) додали до кожної лунки з 96-лункового планшета з половинним вмістом лунок (чорний планшет: Corning Incorporated) та після додавання 0,5 мкл тестового зразку (розчиненого в N, N'-диметилформальдегіді) та 1 мкл рекомбінантного людського BACE-1 (R&D Systems) реакційну суміш інкубували при 30 °C впродовж 3 годин.
- 10 Субстратний пептид синтезували реакцією Cryptate TBPCOOH mono SMP (CIS bio international) з Biotin-XSEVNLDAEFRHDSGC (Peptide Institute, Inc.). Кінцеві концентрації субстратного пептиду та рекомбінантного людського BACE-1 довели до 18 нМ та 7,4 нМ, відповідно, та реакцію виконували в натрій ацетатному буфері (50 мМ натрію ацетат, pH 5,0, 0,008 % Triton X-10).

- 15 Після інкубації впродовж реакції 50 мкл 8,0 мкг/мл Streptavidin-XL665 (CIS bio international), розчиненого у фосфатному буфері (150 мМ K₂HPO₄-KH₂PO₄, pH 7,0, 0,008 % Triton X-100, 0,8 М KF), додали до кожної лунки та залишили стояти при 30 °C впродовж години. Після цього інтенсивність флуоресценції виміряли (довжина хвилі збудження: 320 нм, довжина хвилі вимірювання: 620 нм та 665 нм) із застосуванням багатофункціонального аналізатора Wallac 1420 (Perkin Elmer life sciences). Ферментну активність визначали зі співвідношення одиниць підрахунків кожної довжини хвилі (10000 x одиниць 665/одиниць 620) та розраховували 50 % інгібіторну концентрацію проти ферментної активності. Значення ІК₅₀ тестових сполук представлені в таблиці 21.
- 20

Таблиця 21

Сполука №	IK ₅₀ (мкМ)	Сполука №	IK ₅₀ (мкМ)
2	0,514	58	0,186
3	0,966	59	0,019
16	0,010	60	0,243
20	0,095	61	0,169
21	0,019	63	0,435
22	0,572	66	0,296
23	5,280	70	0,036
24	0,054	72	0,250
33	0,073	73	0,234
35	0,096	75	0,697
38	0,304	76	0,062
39	0,097	79	0,024
44	2,130	81	0,007
46	0,611	99	0,014
47	0,091	101	0,022
48	0,273	102	0,036
51	0,016	104	0,063
53	0,076	106	0,102
56	0,352		

Наступні сполуки показали значення IK₅₀ 1 мкМ або менше в подібному тесті.

5 Сполуки 1, 4, 5, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 45, 49, 50, 52, 54, 55, 57, 74, 77, 78, 80, 84, 85, 94, 95, 96, 97, 98, 100, 103, 105, 107 та 108.

Тестовий приклад 2 Знижувальний ефект на мозковий β-амілоїд у пацієнтів

10 Тестову сполуку суспендували в 0,5 % метилцелюлозі, кінцеву концентрацію довели до 2 мг/мл та орально вводили самцю Crg:SD пацюка (віком 7-9 тижнів) при 10 мг/кг. В контрольній групі носія вводили тільки 0,5 % метилцелюлозу та тест введення виконували при 3-8 тварин на групу. Мозок вилучили через 3 години після введення, відділили півкулі головного мозку, виміряли вагу їхню, півкулі швидко заморозили в рідкому азоті та зберігали при -80 °C до дати екстракції. Заморожені півкулі головного мозку перенесли до гомогенізатора, виробленого Teflon (зарєстрований торговельний знак) при охолодженні льодом, додали 5-кратний об'єм за вагою екстракційного буфера (що містить 1 % CHAPS ({3-[(3-хлорамідопропіл)диметиламонію]-1-пропансульфонат}), 20 mM Tris-HCl (pH 8,0), 150 mM NaCl, інгібітор протеази Complete (Roche)), повторювали рух вгору та вниз та гомогенізували до розчинення впродовж 2 хвилин. Суспензію перенесли до центрифужної пробірки, дозволили відстоятися на льоді впродовж 3 годин або довше та потім центрифугували при 100000 x g та 4 °C впродовж 20 хвилин. Після центрифугування, супернатант перенесли до ELISA планшета (продукт № 27730, Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd.) для вимірювання β амілоїду 1-40. ELISA вимірювання виконували згідно з доданою інструкцією. Знижувальний ефект ефект розраховували як співвідношення відносно рівня β амілоїду мозку 1-40 контрольної групи носія кожного тесту.

Дана сполука виявила дуже гарний ефект в тесті та було показано, що сполука мала високу інгібуючу активність внутрішньомозкового β амілоїду.

25 Тестовий приклад 3 флуоресцентний тест MBI (метаболічного інгібування) CYP3A4

30 Флуоресцентний тест MBI CYP3A4 являє собою тест вивчення покращення інгібування CYP3A4 сполуки метаболічною реакцією, та тест виконували з застосуванням в якості CYP3A4 ферменту, що експресується в Escherichia coli, та використанням в якості показника реакції, в якій 7-бензілокситрифторметилхмарин (7-BFC) дебензілюється CYP3A4 ферментом з утворенням метаболіту, 7-гідрокситрифторметилхмарину (HFC), що випромінює флуоресцентне світло.

35 Реакційні умови були наступними: субстрат – 5,6 мкмоль/л 7-BFC; передреакційний час – 0 або 30 хвилин; час реакції – 15 хвилин; температура реакції – 25 °C (кімнатна температура); вміст CYP3A4 (експресований в Escherichia coli) в передреакції – 62,5 пмоль/мл, в реакції – 6,25 пмоль/мл (при 10-кратному розведенні); тестова концентрація лікарського засобу – 0,625, 1,25, 2,5, 5, 10, 20 мкмоль/л (шість точок).

Фермент в К-Рі буфері (pH 7,4) та розчин тестового лікарського засобу в якості передреакційного розчину внесли у 96-лунковий планшет у складі передреакції, частину цього перенесли до іншого 96-лункового планшета так, щоб було 1/10 розведення субстратом в К-Рі буфері, в якості со-фактора додали НАДФН (нікотинаміддинуклеотидфосфат Н) для ініціювання реакції як показника (без передінкубації) та, після визначеного часу реакції, додали ацетонітрил/0,5 моль/л Tris (трисгідроксіамінометан) = 4/1 для зупинення реакції. Додатково НАДФН додали до передінкубаційного розчину, що залишився, для ініціювання передінкубації (з передінкубіцією) та, після визначеного часу передінкубації, частину перенесли до іншого планшета так, щоб було 1/10 розведення субстратом та К-Рі буфером, для ініціювання реакції як показника. Після визначеного часу реакції додали ацетонітрил/0,5 моль/л Tris (трисгідроксіамінометан) = 4/1 для зупинення реакції. Для планшета, на якому виконали кожну реакцію-показник, флуоресцентне значення 7-HFC, що являє собою метаболіт, виміряли за допомогою флуоресцентного планшет-ридера. (Ex (збудження) = 420 нм, Em (емісія) = 535 нм). Додавання тільки DMSO, що являє собою розчинник, що розчиняє лікарський засіб, до реакційної системи прийняли за контроль (100 %), активність, що залишилась (%), розраховували при кожній концентрації тестового лікарського засобу, що додали у вигляді розчину, і IK_{50} розраховували за допомогою зворотного припущення логічної моделі з застосуванням концентрації та ступеня інгібування. Коли різниця між значеннями IK_{50} складала 5 мМ або більше, це визначали як (+) та, коли різниця складала 3 мМ або менше, це визначали як (-).

(Результат)

Сполука 99: (-)

Сполука 108: (-)

Тестовий приклад 4 тест інгібування CYP

Із застосуванням комерційно доступної об'єднаної людської печінкової мікросоми та використання, в якості маркерів, О-деетилування 7-етоксирезорурфіну (CYP1A2), метилгідроксилування толбутаміду (CYP2C9), 4'-гідроксилування (CYP2C19) мефенітоїну, О-деметилування декстрометорфану (CYP2D6) та гідроксилування терфенедіну в якості типових субстратних метаболічних реакцій основних п'яти форм ферментів CYP людини (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4) оцінили ступінь інгібування кількості продукування кожного метаболіту тестовою сполукою.

Реакційні умови були наступними: субстрат, 0,5 мкмоль/л етоксирезорурфін (CYP1A2), 100 мкмоль/л толбутамід (CYP2C9), 50 мкмоль/л S-мефенітоїн (CYP2C19), 5 мкмоль/л декстрометорфан (CYP2D6), 1 мкмоль/л терфенедін (CYP3A4); час реакції – 15 хвилин; температура реакції – 37 °C; фермент – об'єднана людська печінкова мікросома 0,2 мг білка/мл; концентрація тестового лікарського засобу – 1, 5, 10, 20 мкмоль/л (чотири точки).

Кожні п'ять видів субстратів, людську печінкову мікросому або тестовий лікарський засіб в 50 мМ Хепес буфері в якості реакційного розчину внесли у 96-лунковий планшет в складі, як описано вище, НАДФН в якості кофактора додали для ініціювання метаболічних реакцій в якості маркерів та, після інкубації при 37 °C впродовж 15 хвилин, додали розчин метанол/ацетонітрил = 1/1 (об'єм/об'єм) для зупинення реакції. Після центрифугування при 3000 rpm (обертів на хвилину) впродовж 15 хвилин кількісно визначили резорурфін (метаболіт CYP1A2) в супернатанті за допомогою флуоресцентного багатофункціонального аналізатора та за допомогою РХ/МС/МС кількісно визначили трибутамід гідроксид (метаболіт CYP2C9), мефенітоїн 4" гідроксид (метаболіт CYP2C19), декстрометорфан (метаболіт CYP2D6) та терфенадіновий спирт (CYP3A4 метаболіт).

Додавання тільки DMSO, що є розчинником, який розчиняє лікарський засіб, до реакційної системи прийняли за контроль (100 %), активність, що залишилась, (%) розраховували в кожній концентрації тестового лікарського засобу, що додали як розчин, та IK_{50} розраховували за допомогою зворотного припущення логічною моделлю із застосуванням концентрації та ступеня інгібування.

(Результат)

Сполука № 35: п'ять видів – більше 20 мкМ

Сполука № 63: п'ять видів – більше 20 мкМ

Сполука № 68: п'ять видів – більше 20 мкМ

Сполука № 104: п'ять видів – більше 20 мкМ

Сполука № 106: п'ять видів – більше 20 мкМ

Тестовий приклад 5 Тест розчинності

Серії 2-кратного розведення (12 точок) 10 мМ розчину тестової сполуки в DMSO додали до середовища (JP-I, JP-II) (2 %) та розчинність оцінювали за 3 стадіями (висока; більше 40 мкМ, середня; 3-40 мкМ, низька; менше 3 мкМ) з мутності після 4 годин (інформація кристалізації).

(Результат)

Сполука № 2: Висока (JP-I)

Сполука № 9: Висока (JP-I)

Сполука № 23: Висока (JP-I)

5 Сполука № 32: Висока (JP-I)

Сполука № 60: Висока (JP-I)

Сполука № 70: Висока (JP-I)

Тестовий приклад 6 Тест метаболічної стабільності

10 Із застосуванням комерційно доступних об'єднаних людських печінкових мікросом тестову сполуку піддавали реакції впродовж постійного часу, частку, що залишилася, розраховували порівнянням зразка, що прореагував, та зразка, що не прореагував, таким чином оцінили ступінь метаболізму в печінці.

15 Реакцію проводили (реакція окислення) при 37 °C впродовж 0 хвилин або 30 хвилин в присутності 1 мкмоль/л НАДФН (нікотинаміддинуклеотидфосфат) в 0,2 мл буфера (50 ммоль/л Tris-HCl pH 7,4, 150 ммоль/л калію хлорид, 10 ммоль/л магнію хлорид), що містить 0,5 мг білка/мл мікросом людської печінки. Після реакції 50 мкл реакційного розчину додали до 100 мкл метанол/ацетонітрил = 1/1 (об'єм/об'єм), змішали та центрифугували при 3000 rpm впродовж 15 хвилин. Тестову сполуку в супернатанті кількісно визначили за допомогою РХ/МС/МС та кількість, що залишилась, тестової сполуки після реакції розраховували, припускаючи, що кількість сполуки в 0 хвилин часу реакції складала 100 %.

(Результат)

Сполука № 38: 95 %

Сполука № 70: 94 %

Сполука № 212: 95 %

25 Сполука № 213: 98 %

Тестовий приклад 7 Тест hERG

Для того, щоб оцінити ризик подовження інтервалу QT електрокардіограми, впливи на калієвий струм сповільненого випрямлення (I_{Kr}), що відіграє важливу роль в процесі шлуночкової реполяризації, вивчили з застосуванням HEK293 клітин, що експресують ген специфічних калієвих каналів серця людини (hERG (Human ether a-go-go-related gene)).

Після того, як клітина утримувалась при потенціалі мембрани -80 мВ за допомогою способу фіксації потенціалу цілої клітини із застосуванням автоматизованої системи фіксації потенціалу (PatchXpress 7000A, Axon Instruments Inc.), реєстрували I_{Kr} , викликаний імпульсною стимуляцією деполяризації при +50 мВ впродовж 2 секунд та, далі, імпульсною стимуляцією реполяризації при -50 мВ впродовж 2 секунд. Після того, як викликаний струм стабілізувався, позаклітинний розчин (NaCl: 137 ммоль/л, KCl: 4 ммоль/л, $CaCl_2 \cdot 2H_2O$: 1,8 ммоль/л, $MgCl_2 \cdot 6H_2O$: 1 ммоль/л, глюкоза: 10 ммоль/л, Хепес (4-(2-гідроксіетил)-1-піперазинетансульфонова кислота): 10 ммоль/л, pH=7,4), в якому в цільовій концентрації була розчинена тестова сполука, нанесли на клітину при умовах кімнатної температури впродовж 10 хвилин. Від зареєстрованого I_{Kr} абсолютне значення пікового слідового струму виміряли на основі значення струму при мембранному потенціалі спокою із застосуванням програмного забезпечення для аналізу (DataXpress ver. 1, Molecular Devices Corporation). Далі обчислили % інгібування відносно пікового слідового струму перед застосуванням тестової речовини та порівняли з групою, до якої застосовували носій (0,1 % розчин диметилсульфоксиду), для оцінки впливу тестової речовини на I_{Kr} .

(Результат)

Сполука 92: 7,9 %

Сполука 102: 2,3 %

Тестовий приклад 8 Тест FAT

50 Кожні 20 мкл *Salmonella typhimurium* (TA98 та TA100 штам), що зберігалась при заморожуванні, інокують в 10 мл рідкого живильного середовища (2,5 % Oxoid живильний бульйон № 2), та культури інкубують при 37 °C при струшуванні впродовж 10 годин. 9 мл TA98 культури центрифугують (2000 × g, 10 хвилин) для видалення середовища та суспендують бактерії в 9 мл Micro F буфера (K_2HPO_4 : 3,5 г/л, KH_2PO_4 : 1 г/л, $(NH_4)_2SO_4$: 1 г/л, тринатрій цитрату дигідрат: 0,25 г/л, $MgSO_4 \cdot 7H_2O$: 0,1 г/л), і суспензію додають до 110 мл середовища для експозиції (Micro F буфер, що містить біотин: 8 мкг/мл, гістидин: 0,2 мкг/мл, глюкозу: 8 мг/мл). 3,16 мл культури TA100 додають до 120 мл середовища для експозиції для приготування тестового бактеріального розчину. 588 мкл тестового бактеріального розчину (або змішаного розчину з 498 мкл тестового бактеріального розчину та 90 мкл S9 суміші у випадку системи активації метаболізму) змішують з кожними 12 мкл наступного розчину: DMSO розчин тестової

- речовини (вісім рівнів дози від максимальної дози 50 мг/мл при 2-кратному співвідношенні); DMSO як негативний контроль; 50 мкг/мл 4-нітрохінолін-1-оксид DMSO розчин як позитивний контроль для TA98 без системи активації метаболізму; 0,25 мкг/мл 2-(фурил)-3-(5-нітро-2-фурил)акриламід DMSO розчину як позитивний контроль для TA100 без системи активації метаболізму; 40 мкг/мл 2-аміноантрацен DMSO розчину як позитивний контроль для TA98 з системою активації метаболізму; або 20 мкг/мл 2-аміноантрацен DMSO розчин як позитивний контроль для TA100 з системою активації метаболізму. 12 мкл розчину та 588 мкл тестового бактеріального розчину (змішаний розчин з 498 мкл тестового бактеріального розчину та 90 мкл S9 суміші з умовами активації метаболізму) змішали та інкубували при 37 °C при струшуванні впродовж 90 хвилин. Змішують 460 мкл бактеріального розчину, що піддали дії тестової речовини, з 2300 мкл індикаторного середовища (Micro F буфер, що містить біотин: 8 мкг/мл, гістидин: 0,2 мкг/мл, глюкозу: 8 мг/мл, пурпурний бром крезол: 37,5 мкг/мл), кожні 50 мкл розподілили в 48 лунках на дозу в мікролункових плашках та піддали стаціонарному культивуванню при 37 °C впродовж 3 днів. Лунка, що містить бактерії, які отримали здатність проліферації за допомогою мутації в гені, що кодує амінокислотну (гістидин) синтазу, змінює колір з пурпурового на жовтий через зміну pH. Підраховують кількість жовтих лунок серед загальних 48 лунок на дозу та оцінюють мутагенність порівнянням з групою негативного контролю. (-) означає, що мутагенність негативна, та (+) означає, що мутагенність позитивна.

Приклад приготування 1

- 20 Виготовляють гранулу, що включає наступні інгредієнти.

Інгредієнт	Сполука, представлена формулою (I)	10 мг
	Лактоза	700 мг
	Кукурудзяний крохмаль	274 мг
	HPC-L	16 мг
		1000 мг

Сполуку, представлену формулою (I), та лактозу пропускають крізь сито розміром 60 меш. Кукурудзяний крохмаль пропускають крізь сито розміром 120 меш. Змішують V-подібним змішувачем. До змішаного порошку додають водний розчин HPC-L (гідроксипропілцелюлоза низької в'язкості), замішують, гранулюють (екструзійна грануляція, діаметр пор 0,5-1 мм) та сушать. Отриману суху гранулу пропускають крізь вібраційне сито (12/60 меш) для отримання гранули.

Приклад приготування 2

Виготовляють гранулу для заповнення капсули, що включає наступні інгредієнти.

Інгредієнт	Сполука, представлена формулою (I)	15 мг
	Лактоза	90 мг
	Кукурудзяний крохмаль	42 мг
	HPC-L	3 мг
		150 мг

- 30 Сполуку, представлену формулою (I), та лактозу пропускають крізь сито розміром 60 меш. Кукурудзяний крохмаль пропускають крізь сито розміром 120 меш. Змішують, HPC-L розчин додають до змішаного порошку, замішують, гранулюють та сушать. Отриману суху гранулу доводять до розміру та наповняють тверду желатинову капсулу 150 мг неї.

Приклад приготування 3

Виготовляють таблетку, що включає наступні інгредієнти.

Інгредієнт	Сполука, представлена формулою (I)	10 мг
	Лактоза	90 мг
	Мікрокристалічна целюлоза	30 мг
	CMC-Na	15 мг
	Стеарат магнію	5 мг
		150 мг

- 35 Сполуку, представлену формулою (I), лактозу, мікрокристалічну целюлозу та CMC-Na (карбоксиметилцелюлози натрієва сіль) пропускають крізь сито розміром 60 меш та змішують. Стеарат магнію примішують в змішаний порошок для отримання змішаного порошку для таблетування. Цей змішаний порошок безпосередньо стискають для отримання 150 мг таблетки.

- 40 Приклад приготування 4

Наступні інгредієнти нагрівають, змішують та стерилізують для отримання ін'єкції.

Інгредієнт	Сполука, представлена формулою (I)	3 мг
	Нейонна поверхнево-активна речовина	15 мг
	Очищена вода для ін'єкції	1 мл

Промислова застосовність

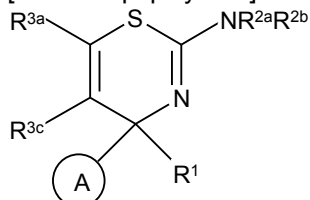
Дана сполука може бути лікарським препаратом, застосовним в якості засобу для лікування захворювання, викликаного утворенням, секрецією та/або відкладанням β -амілоїдного білка.

5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, представлена формулою (I):

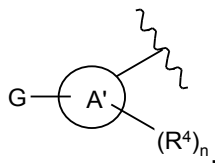
[Хімічна формула 1]



, (I)

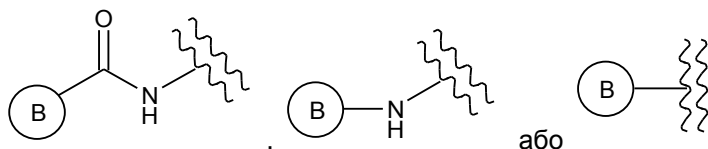
10

де кільце А являє собою



де кільце А' являє собою феніл або піридил;

G являє собою



або

15

де кільце В являє собою 5-10-членний моно- або біциклічний гетероарил або неароматичний гетероцикліл, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з азоту або кисню, та необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену;

нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами;

20

нижчого алкінілу;

нижчого алкокси, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену, нижчого алкокси та 5-членного гетероарилу, необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами;

нижчого алкінілокси;

25

нижчого алкоксикарбонілу;

ціано;

аміно, необов'язково заміщеного 1 або 2 замісниками, вибраними із нижчого алкілу та нижчого алкілсульфонілу;

карбамоїлу, необов'язково заміщеного 1 або 2 нижчими алкілами;

30

5-членного гетероарилу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з азоту або кисню, та необов'язково заміщеного одним або більше нижчими алкілами;

R^4 являє собою галоген, та

n являє собою ціле число 0 або 1;

R^1 являє собою нижчий алкіл;

35

R^{2a} та R^{2b} , кожен незалежно, являють собою водень;

R^{3a} та R^{3c} , кожен незалежно, являють собою

водень,

нижчий алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з гідрокси або галогену,

40

карбамоїл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з нижчого алкілу або нижчого алкокси нижчого алкілу,

арил, або

гетероарил, або

R^{3a} та R^{3c} разом з атомом вуглецю, з яким вони з'єднані, можуть формувати 5- або 6-членне карбоциклічне кільце або гетероциклічне кільце, що містить від 1 до 3 атомів азоту,

45

або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

2. Сполука за п. 1, де R^{3a} та R^{3c} обидва являють собою водень, або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

3. Сполука за будь-яким одним з п. 1 або п. 2, де R^1 являє собою алкіл з кількістю атомів вуглецю 1-3, або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

5 4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де кільце В являє собою азотовмісну ароматичну гетеромоноциклічну групу, або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

5. Фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.

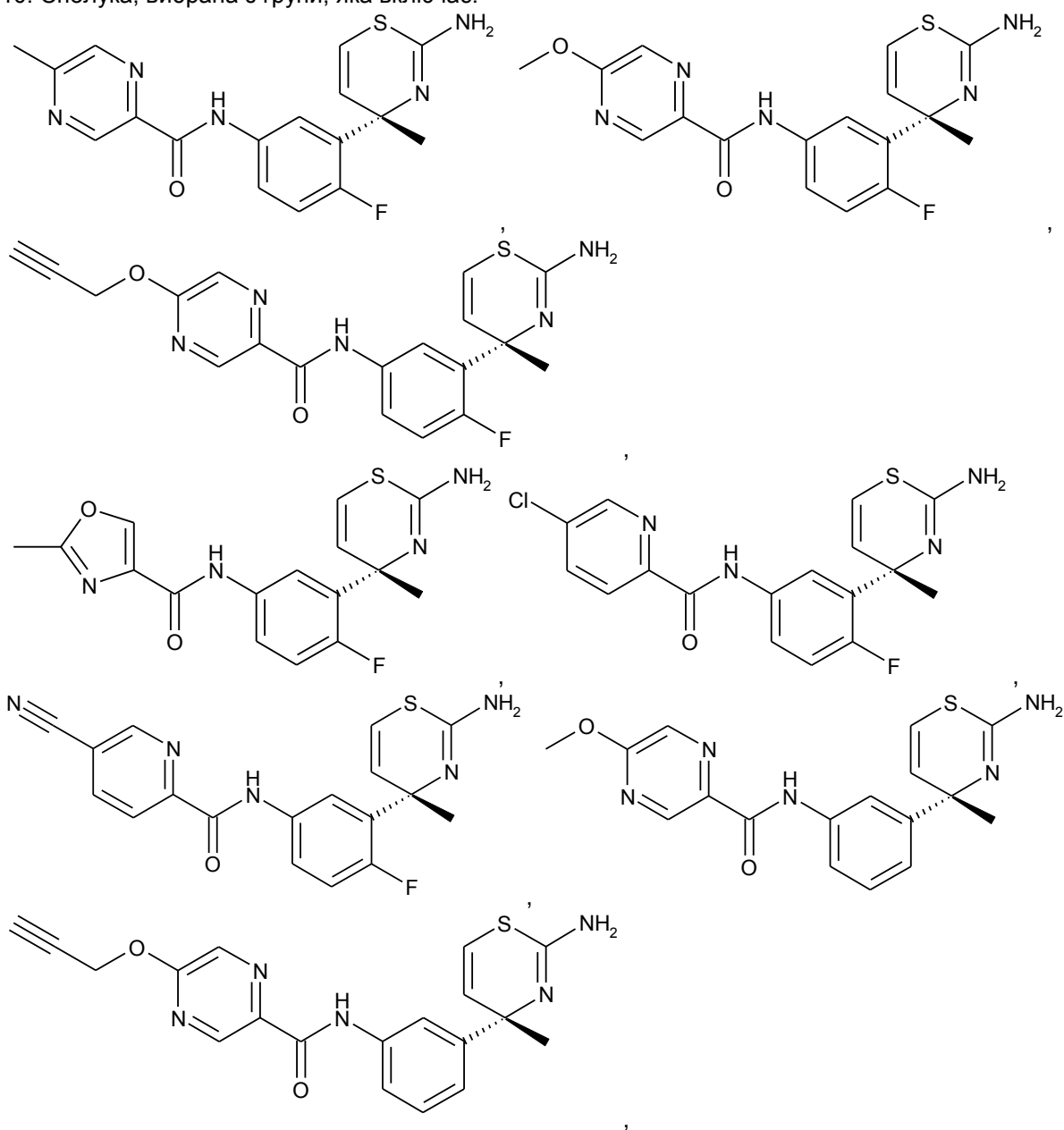
10 6. Фармацевтична композиція, що має інгібуючу активність β -секретази, що містить як активний інгредієнт сполуку за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.

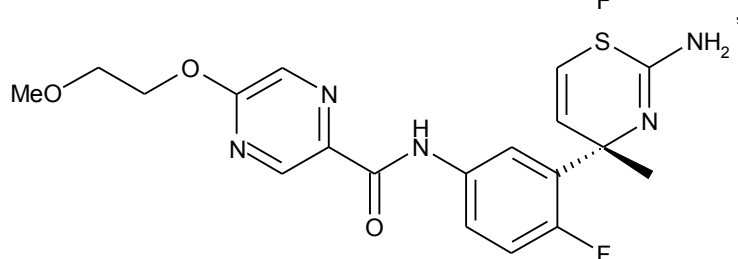
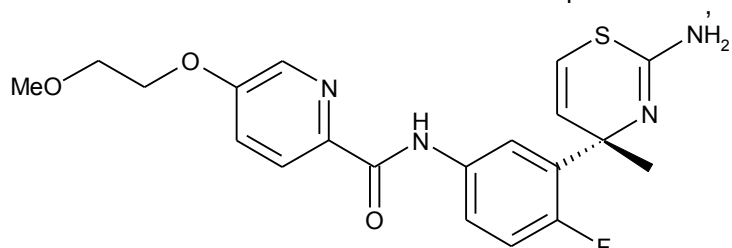
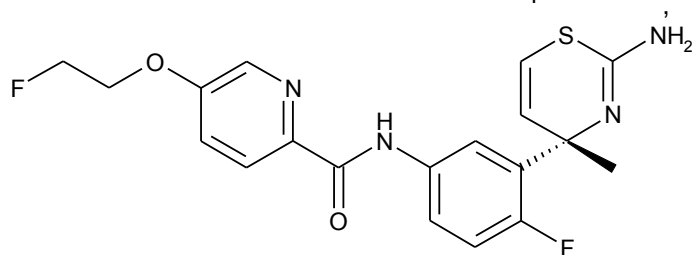
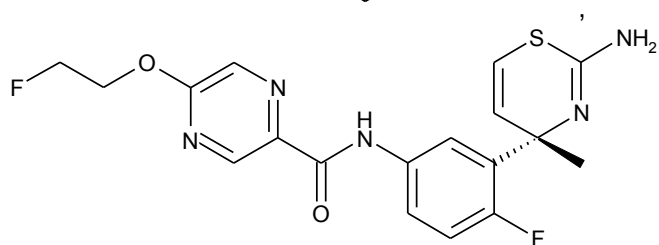
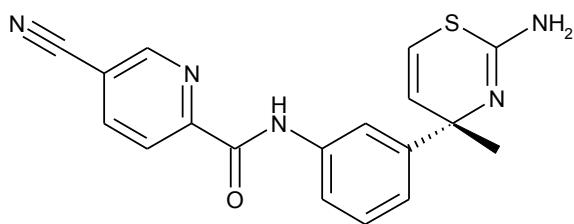
7. Спосіб інгібування активності β -секретази, при якому вводять сполуку за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятну сіль або їх сольват.

15 8. Застосування сполуки за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятної солі або їх сольвату у виробництві лікарського препарату для інгібування активності β -секретази.

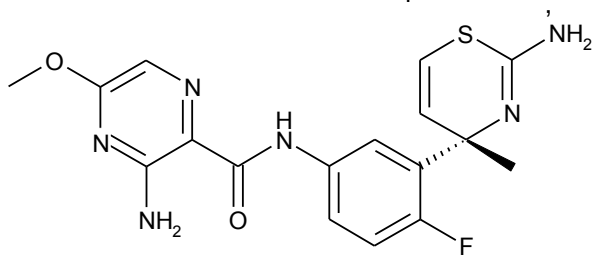
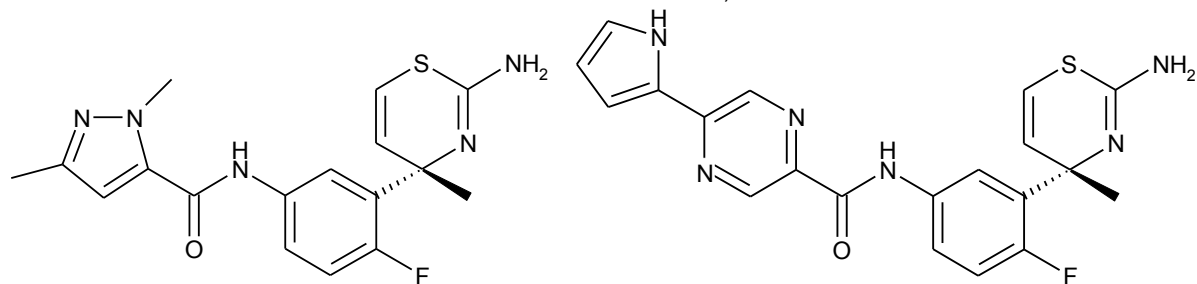
9. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват для застосування в способі інгібування активності β -секретази.

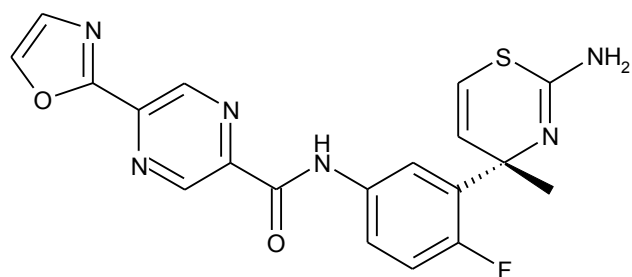
10. Сполука, вибрана з групи, яка включає:



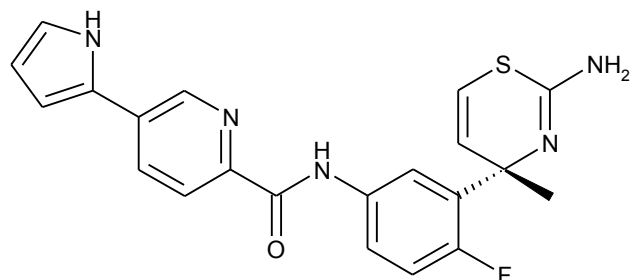


5

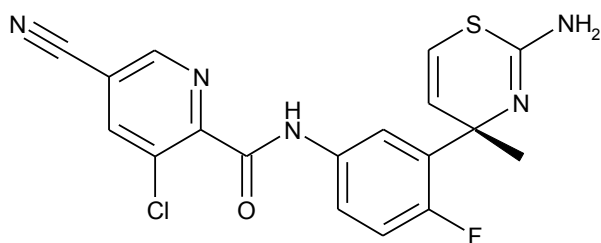




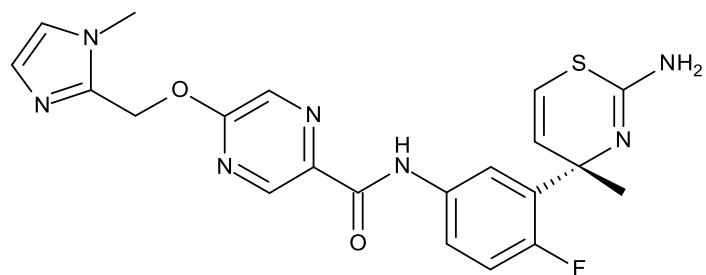
,



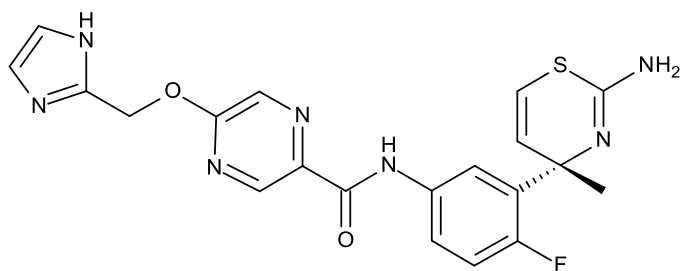
,



,

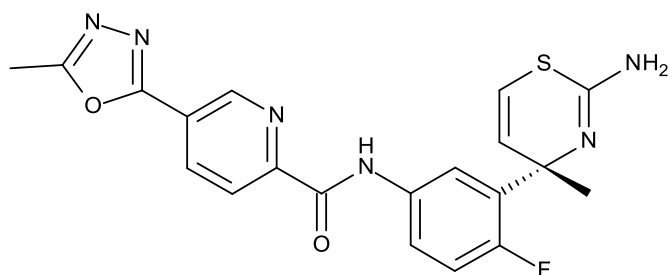


,

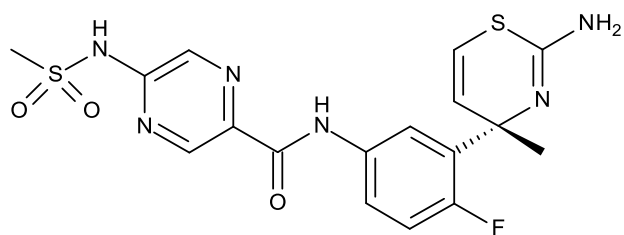


5

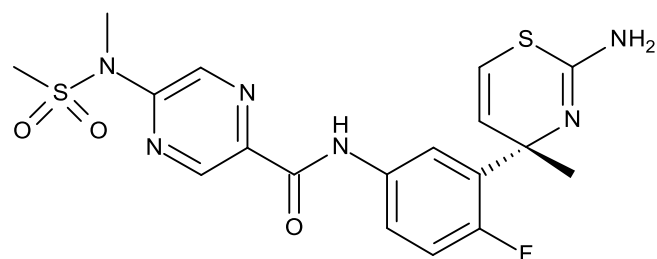
,



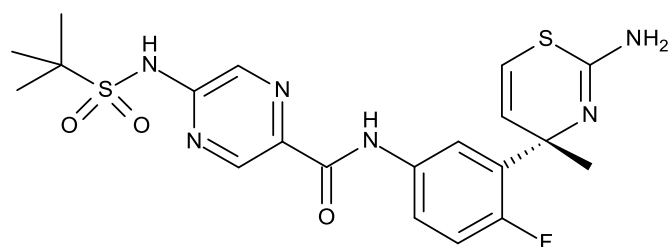
,



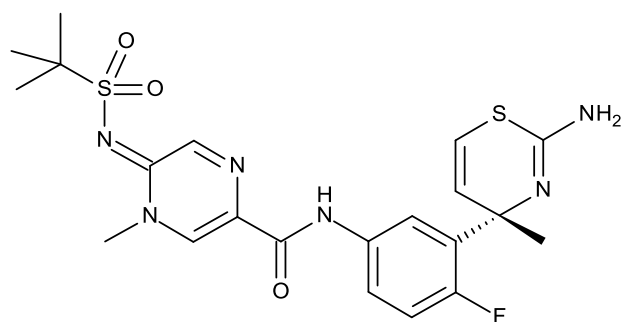
,



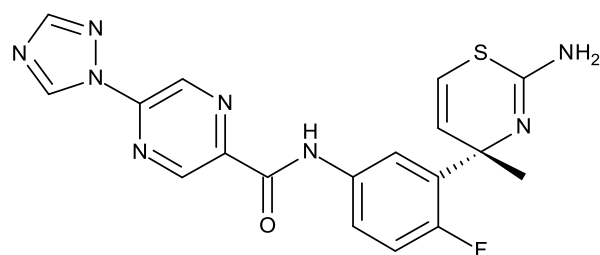
,



,

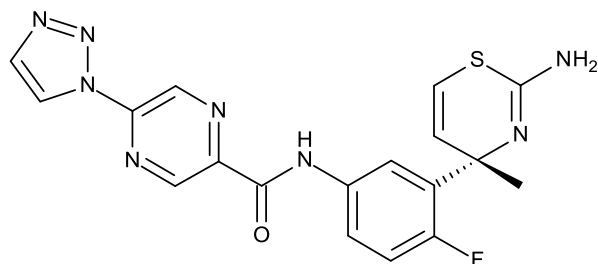


,

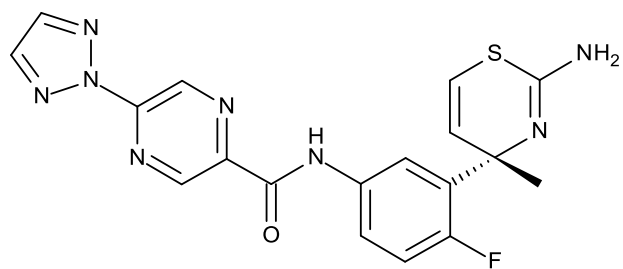


5

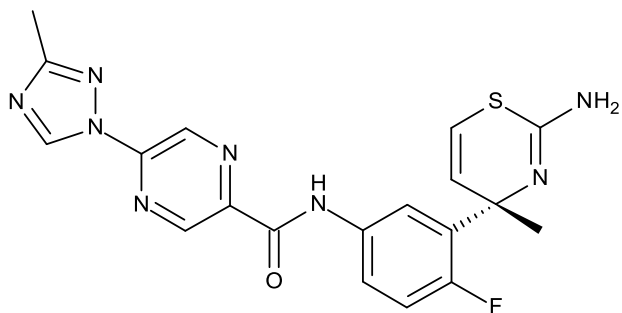
,



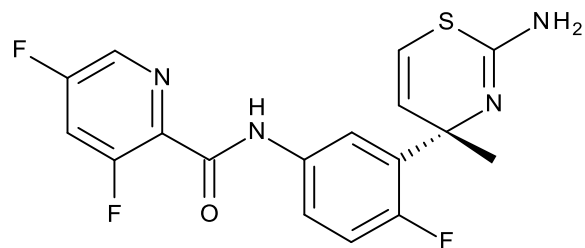
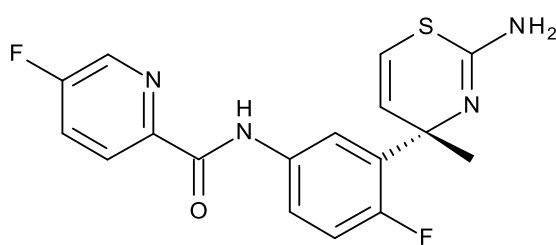
,



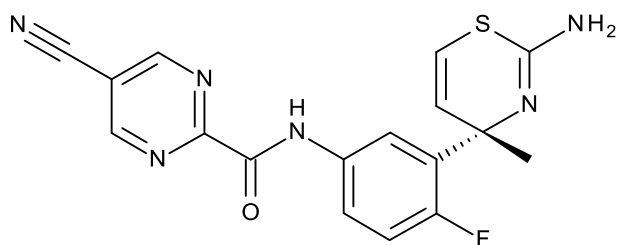
,



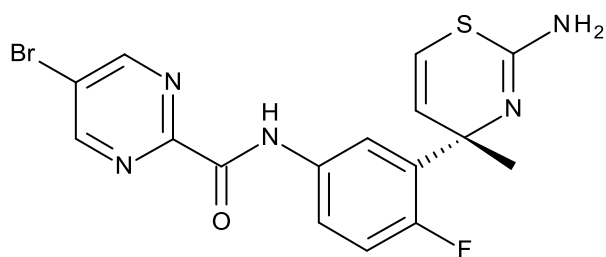
,



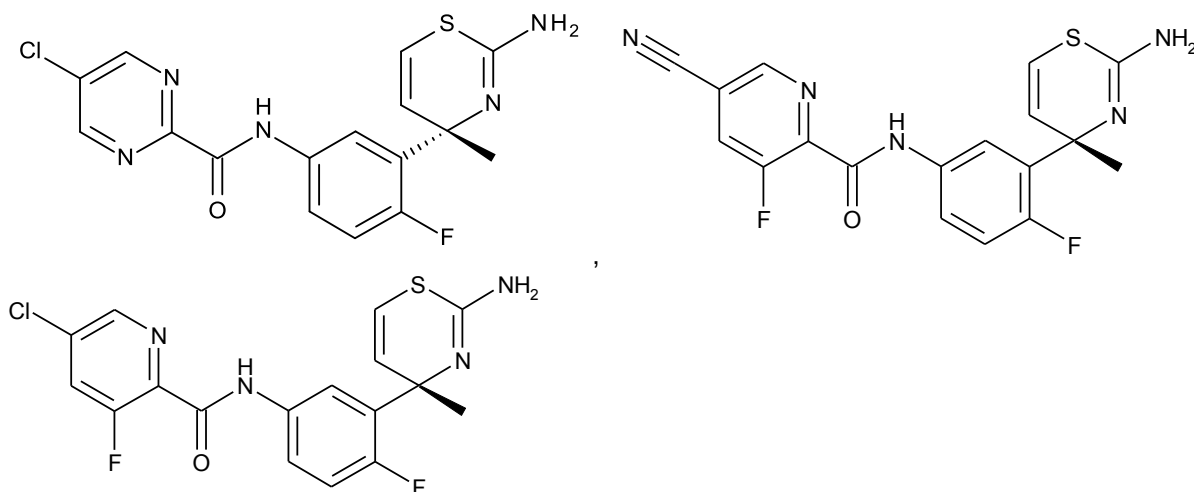
,



,

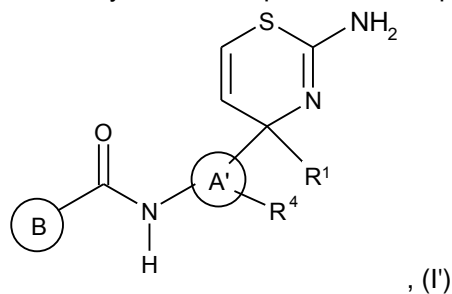


,



або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

11. Сполука за п. 1, представлена формулою (I'):



5

де кільце A' являє собою феніл,

R¹ являє собою нижчий алкіл,

R⁴ являє собою галоген,

10 кільце B являє собою піразиніл або піридил, кожен з яких необов'язково заміщений одним або більше замісниками, вибраними з галогену,

нижчого алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше галогенами,

нижчого алкокси,

галоген нижчого алкокси,

15 нижчого алкокси нижчого алкокси,

нижчого алкоксикарбонілу,

ціано,

аміно,

нижчого алкіламіно,

20 нижчого алкілсульфоніламіно,

карбамоїлу,

нижчого алкілкарбамоїлу,

5-членного гетероарилу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з азоту та кисню,

або її фармацевтично прийнятна сіль або їх сольват.

25

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601